

(19) FEDERAL REPUBLIC
OF GERMANY



GERMAN PATENT
OFFICE

(12) Unexamined Patent Application

(10) DE 41 37 437 A1

(21) Application No.: P 41 37 437.1
(22) Filed: 11/14/91
(43) Date Opened to Inspection: 5/19/93

(51) Int. Cl.⁵:
C 07 D 513/04
A 61 K 31/505
// (C07D 513/04,
277:00) C07D 239:00

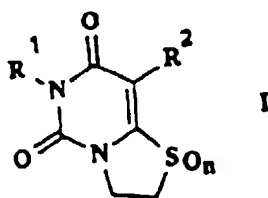
DE 41 37 437 A1

(71) Applicant(s):
Hoechst AG, 6230 Frankfurt DE

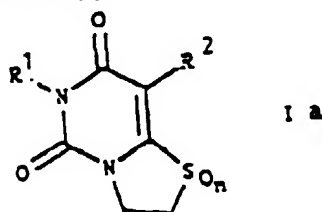
(72) Inventor(s):
Furrer, Harald, Dr., 6238 Hofheim, DE; Gebert,
Ulrich, Dr., 6246 Glashütten, DE; Granzer, Erhold,
Dr., 6233 Kelkheim, DE

(54) Pharmaceutical compositions based on thiazolopyrimidine diones, novel thiazolopyrimidine diones, processes for their preparation, and the use of said compounds as pharmaceutical compositions as well as novel intermediates

(57) Pharmaceutical compositions based on thiazolopyrimidine diones of Formula I processes for preparing the compounds of Formula I, as well as novel intermediates are described.



where R¹, R² and n have the indicated meanings, are described. They are suited preferably for treating arteriosclerosis, in particular if it is caused by a dyslipoproteinemia. In addition, novel thiazolopyrimidine diones of Formula Ia



where R¹, R², and n have the indicated meanings,

USSN: 10/071032 FILED: 2/8/02
A0000425-01-CFP

Description

The present invention relates to a novel pharmaceutical composition that is preferably suited for preventing and treating arteriosclerosis—in particular if it is caused by dyslipoproteinemia—novel thiazolopyrimidine diones, processes for preparing said diones, as well as the use of thiazolopyrimidine diones as pharmaceutical compositions and novel intermediates.

Arteriosclerosis is a multifactorial disease whose symptoms are particularly severe when the disease attacks the arterial passages of the heart or brain, leading to a myocardial infarction or apoplexy as a final condition, frequently resulting in death; quality of life is severely limited.

The causes of the arteriosclerosis may relate to genetic factors as well as to nutritional behavior, for example. Hypertension and dyslipoproteinemia—in other words, pathogenic changes in the serum lipoprotein composition in the blood—are critical risk factors. Substances that can return the composition to normal therefore have a decisive effect on the occurrence and regression of such arteriosclerotic changes.

In recent decades, the effectiveness of antihyperlipidemic pharmaceutical compositions such as clofibrate, gallic acid sequestrants, nicotinic acid, or gemfibrozil was investigated in numerous studies of primary or secondary treatments: in some cases, a regression of existing arteriosclerotic changes was observed in the therapy.

More recently, it was recognized that a significant risk contributing to arteriosclerosis also relates to the reduction in the protective HDL fraction, whose function is to transport peripheral cholesterol back to the liver, where it is metabolized.

The prior-art pharmaceutical compositions such as the fibrates clofibrate or gemfibrozil mainly result in a reduction of the elevated levels of the atherogenic lipoproteins LDL and VLDL. A decrease in the elevated VLDL fraction generally results in a certain increase in the HDL fraction due to the metabolic interrelationships. In the Helsinki Heart Study, gemfibrozil was used to demonstrate that—independently of the decrease in LDL—an increase in HDL cholesterol of 1 mg % resulted on average in a 4% decrease in coronary mortality. Like other fibrates, gemfibrozil lends itself primarily to lowering the elevated VLDL fraction and also leads to a certain increase in HDL, while the LDL fraction is only minimally affected.

This therapy is usually less effective in cases where LDL cholesterol is sharply elevated, while at the same time HDL cholesterol is reduced.

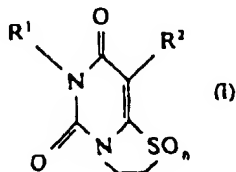
The other substances have been used thus far to reduce hypercholesterolemia, such as nicotinic acid, gallic acid sequestrates, and above all, the competitive inhibitors of HMG-CoA reductase that have been introduced in recent years are only able to increase the HDL fraction to a limited extent as a secondary effect.

Theoretically, it would be possible to increase a depressed HDL fraction by means of substitution, for example from donor blood or with the aid of genetically obtained HDL or using the apolipoprotein AI upon which the HDL is based. This is not an acceptable option for patients, though, since the short half-life of these serum lipoproteins means that parenteral administration (intravenous, cutaneous or IM) in large volumes would have to take place once or twice a week throughout the patient's entire life.

It is now been unexpectedly discovered that the thiazolopyrimidine diones of Formula 1 result in a marked increase in HDL cholesterol accompanied by a very sharp decrease in LDL cholesterol and, to a certain extent, also in the VLDL triglycerides. These substances therefore can have a favorable effect on all atherogenic constellations of the serum lipoproteins.

The pharmaceutical compositions of the invention therefore fill a genuine gap in the treatment of arteriosclerosis if the arteriosclerosis is attributable to dyslipoproteinemia—in particular given the ability to administer such substances orally.

The present invention therefore relates to pharmaceutical compositions that contain thiazolopyrimidine diones of Formula I

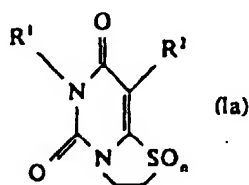


where R¹ is hydrogen, (C₁–C₃)-alkyl, (ω-1)-(C₃–C₅)-alkenyl, (ω-1)-(C₃–C₄)-alkinyl, ω-cyano-(C₁–C₃)-alkyl, (ω-1)-cyano-(C₂–C₅)-alkyl, ω-methoxy-(C₁–C₃)-alkyl, ω-ethoxy-(C₁–C₃)-alkyl, (ω-1)-oxo-(C₃–C₄)-alkyl, or (ω-1)-hydroxy-(C₃–C₄) alkyl, R² is hydrogen, (C₁–C₃)-alkyl, or p-chlorobenzyl, and n means zero or 1.

In the above and following discussions, "alkyl," "alkenyl," and "alkinyl" stand for linear or branched substituents unless otherwise stated.

The invention also relates to the use of the compounds of Formula I as pharmaceutical compositions, preferably as pharmaceutical compositions to prevent and treat arteriosclerosis, in particular if it is based on dyslipoproteinemia, as well as their use to prepare said pharmaceutical compositions.

The invention also relates to novel thiazolopyrimidine diones of Formula Ia,



where

R¹ represents hydrogen, (C₁-C₅)-alkyl, (ω-1)-(C₃-C₅)-alkenyl, (ω-1)-(C₃-C₄)-alkinyl, ω-cyano-(C₁-C₅)-alkyl, (ω-1)-cyano-(C₂-C₅)-alkyl, ω-methoxy-(C₁-C₃)-alkyl, ω-ethoxy-(C₁-C₃)-alkyl, (ω-1)-oxo-(C₃-C₄)-alkyl, or (ω-1)-hydroxy-(C₃-C₄)-alkyl,

R² is hydrogen, (C₁-C₃)-alkyl, or p-chlorobenzyl, and

n means zero or 1, with the exception of compounds in which R¹ is hydrogen, R² is hydrogen or methyl

and

n means zero.

Preferred are compounds of the Formula Ia, where R¹ represents (C₁-C₄)-alkyl, (ω-1)-(C₃-C₄)-alkenyl, (ω-1)-(C₃-C₄)-alkinyl, ω-cyano-(C₁-C₄)-alkyl, (ω-1)-cyano-(C₃-C₄)-alkyl, ω-methoxy-(C₁-C₃)-alkyl, ω-ethoxy-(C₁-C₂)-alkyl, (ω-1)-oxo-(C₃-C₄)-alkyl, or (ω-1)-hydroxy-(C₃-C₄)-alkyl,

and R² means hydrogen, methyl, ethyl, or p-chlorobenzyl, and

n means zero or 1.

More preferred are compounds of the Formula Ia, where R¹ represents (C₁-C₄)-alkyl, allyl, propargyl, ω-cyano-(C₁-C₄)-alkyl, (ω-1)-cyano-(C₃-C₄)-alkyl, 2-methoxyethyl, ethoxymethyl, 2-oxopropyl, or 2-hydroxypropyl,

R² is hydrogen, methyl, or ethyl, and

n means zero or 1.

Among the last-mentioned compounds, compounds in which R¹ is (C₁-C₄)-alkyl, allyl, propargyl, linear ω-cyano-(C₁-C₄)-alkyl, (ω-1)-cyano-(C₃-C₄)-alkyl, 2-methoxyethyl, ethoxymethyl, 2-oxopropyl, or 2-hydroxypropyl, R² is hydrogen, and

n = zero are especially preferred compounds of Formula Ia.

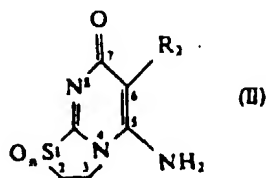
The compound of Formula I in which R¹ is hydrogen, R² is methyl, and n = zero is already referred to in the literature as a possible product (E. J. Masters and M. T. Bogert, *J. Amer. Chem. Soc.* 64, (1942), p. 2710).

Likewise, the compound of equation I in which R¹ is hydrogen, R² is methyl, and n = zero was disclosed in a publication by O. Tsuge and S. Kanemasa (*Tetrahedron* 28, (1972), p. 4737-46).

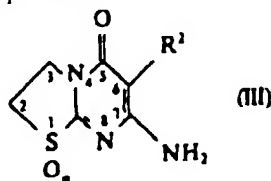
These publications do not provide any information on pharmacological properties.

The processes of the invention that are described below not only relate to the preparation of the novel compounds but also to new superior ways to prepare the two prior-art compounds.

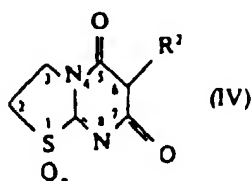
The invention also relates to processes to prepare thiazolopyrimidine diones of Formula I that are characterized in that of the compounds of Formula II,



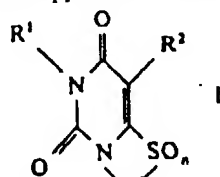
or compounds of Formula III



or compounds of Formula IV

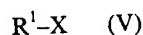


where R^2 has the meanings stated in Formula I, and n is equal to zero, is rearranged by heating in an acid aqueous medium to the thiazolopyrimidine diones of Formula I,



where R^1 is hydrogen, R^2 has the meanings indicated for Formula I, and n is equal to zero, and the resulting compounds, either as such or in the presence of basic media, or in the form of their salts are reacted

a₁) are reacted with compounds of Formula V,



in which [X is] halogen, preferably chlorine or bromine, or a sulfonic acid ester group or a phosphonic acid ester group, and R^1 has the meanings stated in Formula I, with the exception of hydrogen, to form the compounds of Formula I where R^1 has the meanings stated in Formula I with the exception of hydrogen and R^2 has the meanings stated in Formula I,

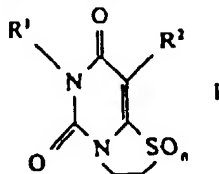
n is equal to zero,

and then, if desired, those compounds of Formula I that contain an (ω -1)-oxo-(C_3 - C_4)-alkyl substituent as R^1 are converted by means of a reducing agent, preferably sodium boron hydride, to compounds of Formula I having an (ω -1)-hydroxy-(C_3 - C_4)-alkyl substituent as R^1 ,

a₂) are reacted with acrylonitrile or methylacrylonitrile to form compounds of Formula I in which R^1 represents an NC-(CH_2)₂ or an NC-(CH_3)- CH_2 substituent, and optionally obtained compounds of Formula I,

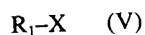
in which R^1 represents (C_1 - C_5)-alkyl, ω -cyano-(C_1 - C_5)-alkyl, (ω -1)-cyano-(C_2 - C_5)-alkyl, ω -methoxy-(C_1 - C_3)-alkyl, ω -ethoxy-(C_1 - C_3)-alkyl, or (ω -1)-hydroxy-(C_3 - C_4)-alkyl are oxidized with suitable oxidized agents to form compounds of Formula I in which $n = 1$,

b) are converted using suitable oxidized agents to the corresponding S oxides of Formula I



where R^1 is hydrogen, R^2 has the meanings stated in Formula I, and $n = 1$, and the resulting compounds are reacted as such or in the presence of basic media or in the form of their salts

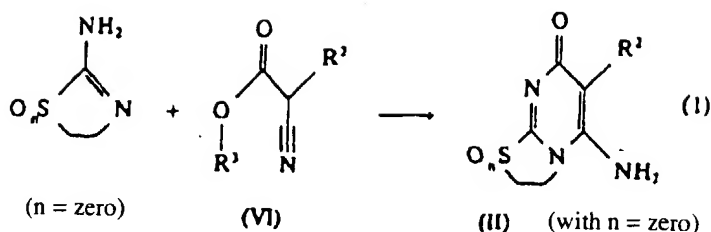
b₁) with compounds of Formula V,



in which X [is] halogen, preferably chlorine or bromine, or a sulfonic acid ester group or a phosphonic acid ester group, and R^1 has the meanings stated in Formula I, with the exception of hydrogen, to form the compounds of Formula I where R^1 has the meanings stated in Formula I with the exception of hydrogen and R^2 has the meanings stated in Formula I, n is equal to 1, and then, if desired, those compounds of Formula I that contain an (ω -1)-oxo-(C_3 - C_4)-alkyl substituent as R^1 are converted by means of a reducing agent, preferably sodium boron hydride, to compounds of Formula I having an (ω -1)-hydroxy-(C_3 - C_4)-alkyl substituent as R^1 , where $n = 1$,

b₂) are reacted with acrylonitrile or methacrylonitrile to form compounds of Formula I in which R^1 represents an NC-(CH_2)₂ or an NC-CH(CH_3)- CH_2 substituent, and $n = 1$.

The compounds of equation II that are used as the starting materials are obtained by reacting the substances of Formula VI, in which R^2 represents hydrogen, (C_1 - C_3)-alkyl, or p-chlorobenzyl, and R^3 means a low-molecular-weight alkyl substituent, preferably methyl, with 2-amino-2-thiazolin in a weakly basic medium, preferably in the presence of potassium carbonate, in suitable solvents such as low-molecular-weight alcohols, preferably methanol, at elevated temperatures, preferably of about 40°C up to the boiling point of the respective solvents, in accordance with equation (1).



The substances of Formula VI can be obtained through known methods.

The compounds of Formula II, in which R^2 represents hydrogen, (C_1-C_3) -alkyl or p-chlorobenzyl, and n is equal to zero, are novel and are also included in the scope of the present invention.

The rearrangement of the compounds of Formula II into the compounds of Formula I in accordance with the invention, where in Formula I R^1 is hydrogen and n is equal to zero, proceeds in aqueous solvent systems, for example in mixtures of water and low-molecular-weight alcohols or glacial acetic acid, but preferably in water, in the presence of strong acids, preferably sulfuric acid, at relatively high temperatures, preferably the boiling point of the respective solvent systems.

The reaction of the compounds of Formula I in which R^1 is hydrogen with the compounds R^1-X usually takes place in a dispersant or solvent that is inert with respect to the reaction participants. Dipolar aprotic solvents, for example dimethyl formamide, dimethyl acetamide, acetone, or butanone are primarily used as the dispersant or solvents. However, alcohols like methanol or ethanol or halogenated hydrocarbons such as dichloromethane or chloroform can also be used.

These rearrangements are advantageously performed in the presence of the basic agent. Hydroxides, carbonates, alcoholates, and hydrides of alkali or earth alkali metals, or organic bases such as diazabicyclononene or diazabicycloundecene may be used for this purpose.

The compounds of Formula I in which R^1 is hydrogen can also be used directly in the form of their separately prepared salts, for example their alkali or earth alkali salts, in the reactions of a_1) or b_1).

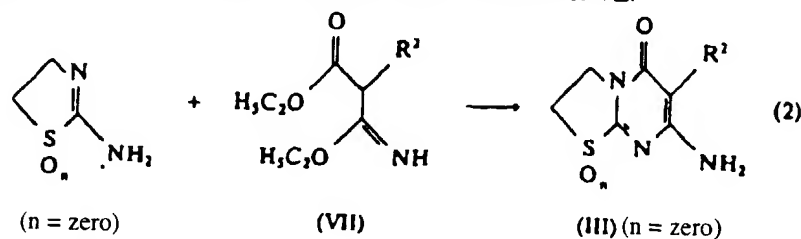
When the R^1 substituent that is not hydrogen is introduced in accordance with the processes described above, one generally works at a reaction temperature that lies between room temperature and the boiling point of the respective solvent, preferably from 20°C to 100°C.

The reduction of those compounds of Formula I that contain an $(\omega-1)$ -oxo- (C_3-C_4) -alkyl substituent as R^1 is advantageously performed using a complex methyl hydride, preferably sodium boron hydride, in an aqueous or alcohol solution, to which an additional solvent, for example dimethyl formamide, may be added to improve solubility. Room temperature is generally sufficient for this reduction.

The preparation of compounds of Formula I in which R^1 represents an $NC-(CH_2)_2-$ or an $NC-CH(CH_3)-CH_2$ substituent is generally performed through the addition of acrylonitrile or methylacrylonitrile to a compound of Formula I in which R^1 is hydrogen in the form of its salt or in the presence of a base such as diazabicyclononene or diazabicycloundecene, preferably in an aprotic solvent such as dimethyl formamide, preferably at temperatures between 40°C and 90°C.

A series of oxidation agents can be used for the oxidation of the sulfur in the thiazol ring of the compounds of Formula I in which n is equal to zero to the corresponding sulfoxides of Formula I in which n is equal to 1 per a and b referred to in the above process. Examples are hydrogen peroxide in acetone or glacial acetic acid, chromic acid in glacial acetic acid, sodium bromite in dioxane/water, or tetrabutylammonium periodate in chloroform. However, organic per acids such as m-chloroperbenzoic acid in solvents such as dichloromethane or chloroform, magnesium monoperoxyphthalate in, for example ethanol/water or trifluoroperacetic acid in trifluoroacetic acid. The reaction temperatures range from 0°C to the boiling point of the given solvent, however they are preferably between 0°C and 50°C.

The compounds of Formula III used in the above process as starting materials may be obtained per Equation (2) through the reaction of 2-amino-2-thiazolin with the imidic acid esters of VII.

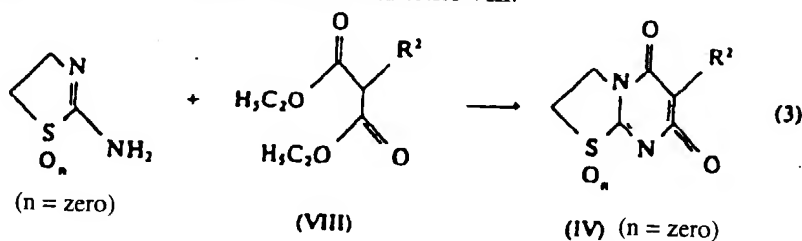


The preparation of compound III ($R^2 = H$) is described in the literature (*Acta Chem Scand. B* 31 (1977) 167-172). The other III compounds were obtained using methods similar to those described in this reference.

The rearrangement of compounds of Formula III to produce compounds of Formula I in which R^1 is hydrogen in accordance with the invention proceeds in aqueous solvent systems, for example in the presence of low-molecular-weight alcohols or glacial acetic acid, however preferably in water, in the presence of strong acids, preferably sulfuric acid, at relatively high temperatures,

preferably the boiling point of the respective solvent system.

The compounds of Formula IV used as the starting materials in the above process may be obtained per Equation 3 by reacting 2-amino-2-thiazolin with the malonic acid esters VIII.



The preparation of the compounds of Formula IV in accordance with Equation 3 is described, for example, in Japanese patent application J 58 024-590 (Teijin KK).

Based on their pharmacological properties, the compounds of Formula I are suitable for use as pharmaceutical compositions.

Suitable solid or liquid forms of pharmacological preparations are, for example, granulates, powders, tablets, coated (micro)capsules, suppositories, syrups, suspensions as well as sustained-release dose forms, in which typically auxiliaries such as vehicles, disintegrants, binders, coatings, swelling agents, lubricants, flavorants, sweeteners, or solubilizers are used in the manufacturing process. Frequently used auxiliaries are, for example, lactose, mannite, and other sugars, talcum, silicon dioxide, magnesium stearate, milk protein, gelatins, starch, cellulose and their derivatives, animal or plant oils, polyethylene glycols and solvents such as sterile water.

The pharmaceutical compositions are preferably manufactured in solid dose units and are administered orally, each unit containing a specific dose of the active substance of Formula I. In solid dose units such as tablets and capsules, the dose can be up to 500 mg, but preferably is 50 to 300 mg.

When the composition is administered daily, doses of 100 to 500 mg active ingredient, preferably 100 to 300 mg, are indicated for treating a grown individual suffering from atherosclerosis caused by dyslipoproteinemia. However, higher or lower daily doses may be appropriate in some circumstances. The daily dose can be administered once daily in the form of an individual dose unit, or in the form of a number of smaller dose units, as well in doses divided into multiple smaller doses at specific time intervals.

Examples

The structure of all the compounds described below as ascertained through ¹H-NMR and IR spectra, in some cases also by mass spectra and elementary analysis.

Abbreviations:

DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene
DMF	dimethyl formamide
h	hours
min	minutes
recr.	Recrystallized

Example 1

6-(3-cyanopropyl)-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione
a) 5-amino-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidine-7-one

1434 g 2-amino-2-thiazolin (97%) was dissolved in 7 L methanol at 60°C while stirring and mixed with 188 g potassium carbonate and 1363 g cyanoacetic acid methyl ester (99%). After heating for 8 h at 60°C, a dense precipitate had formed. The mixture was allowed to cool to room temperature and was vacuum filtered. Repeatedly concentrating the mother liquor produced additional precipitates, that, together with the first precipitate, were purified by recrystallization from water.

Yield:

1777 g (73.6% of theoretical)

Decomposition point: 268°C

C₆H₇N₃OS with 0.4 H₂O (MW = 176.4)

Calc. C 40.85%; H 4.45%; N 23.82%

Found C 40.88%; H 4.41%; N 23.88%

b) 2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

589 g 5-amino 2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidine-7-one (from Example 1a) was heated to the reflux point with 100 mL conc. H_2SO_4 in 6 L water for 19 h while stirring. After cooling, the crystal suspension was neutralized with conc. sodium hydroxide solution and filtered off; the mother liquor was concentrated to about 1/3 of its previous volume, and the resulting precipitate was again filtered off. Both precipitates were combined and purified by recrystallization from glacial acetic acid.

Yield:

467 g (82% of theoretical)

Decomposition point: 304°C

$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (MW = 170.2)

Calc. C 42.34%; H 3.55%; N 16.46%

Found C 42.43%; H 3.49%; N 16.42%

c) 6-(3-cyanopropyl)-2,3,5,6-tetrahydro[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

170.2 g 2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione, 142.4 g potassium carbonate, and 109 g ω -chlorobutyronitrile in 1.5 L dimethyl formamide were heated at 90°C for 14 h while stirring. After the mixture had been concentrated at reduced pressure, the residue was subjected to extraction using dichloromethane and water. The combined dichloromethane phases were dried and concentrated at reduced pressure. The residue was purified via recrystallization from isopropanol.

Yield:

200 g (84.3% of theoretical)

Melting point: 101–102°C

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (MW = 237.3)

Calc. C 50.62%; H 4.67%; N 17.71%

Found C 50.61%; H 4.58%; N 17.61%

Example 2

6-(3-cyanopropyl)-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,3-c]pyrimidine-5,7-dione-1-oxide

A solution of 47.5 g 6-(3-cyanopropyl)-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione in 500 mL chloroform was added dropwise to 40.6 g m-chloroperbenzoic acid (85%) in 400 mL chloroform over a period of two h while stirring at 0–5°C. After stirring for an additional 17 h at room temperature, an additional 20.3 g chloroperbenzoic acid (85%) in 200 mL chloroform was added over a period of 15 min at room temperature. After stirring for an additional 2 h at 20–25°C, the precipitate was filtered off, the solution was washed, for neutralization purposes, first with 15 mL sodium bisulfite solution (37%) and then with sodium bicarbonate solution. This was followed by extraction with water and chloroform. The combined chloroform extracts were dried and concentrated, and the residue was purified by means of column chromatography on silica gel using dichloromethane/isopropanol (volume ratio: 95:5 to 90:10) as the eluent. 13.2 g substance was obtained (24.5% yield).

6-(3-cyanopropyl)-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione-1,1-dioxide

Melting point: 158°C (recryst. from isopropanol)

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (MW = 269.3)

Calc. C 44.60%; H 4.12%; N 15.60%

Found C 44.34%; H 4.00%; N 15.40%

and 15.8 g (31.2% yield)

6-(3-cyanopropyl)-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione-1-oxide

Melting point: 128°C (recryst. from ethanol)

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (MW = 253.3)

Calc. C 47.42%; H 4.38%; N 16.59%; S 12.66%

Found C 47.35%; H 4.35%; N 16.36%; S 12.66%

Example 3

6-(2-cyanoethyl)-8-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

a) 5-amino-2,3-dihydro-6-methylthiazolo[3,2-a]pyrimidine-7-one

31.6 g 2-amino-2-thiazolin (97%) was dissolved in 150 mL methanol at 50°C while stirring and was mixed with 4.2 g potassium carbonate and 41 g α -cyanopropionic acid ethyl ester (93%) (prepared by methylating cyanoacetate with a dimethyl sulfate base: sodium ethanolate.) After heating for 21 h at 55°C, a dense precipitate had formed. The mixture was allowed to cool to room temperature and was vacuum filtered. Repeatedly concentrating the mother liquor produced additional precipitates, which, along with the first precipitate, were purified by recrystallization from methanol.

Yield:

29.3 g (53.3% of theoretical)

Decomposition point: 292°C

$C_7H_9N_3OS$ (MW = 183.23)

Calc. C 45.89%; H 4.95%; N 22.93%; S 17.50%

Found C 45.78%; H 4.89%; N 23.02%; S 17.20%

b) 8-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

The suspension of 126 g 5-amino-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidine-7-one (from Example 3a) in 1200 mL water was mixed with 28 mL conc. sulfuric acid and heated for 22 h at the reflux point. After cooling, the mixture was adjusted with conc. sodium hydroxide solution to a pH of 7, the precipitate was filtered off, the mother liquor was concentrated to about half of its previous volume, and the resulting precipitate was again filtered off after cooling. 102.3 g 8-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione (80.7% yield) was obtained (recrystallization from glacial acetic acid). Decomposition point 243°C

$C_7H_8N_2O_2S$ (MW = 184.2)

Calc. C 45.64%; H 4.38%; N 15.21%; S 17.40%

Found C 45.68%; H 4.34%; N 15.24%; S 17.33%

c) 6-(2-cyanoethyl)-8-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-one

5.7 g acrylonitrile was added dropwise at 60°C to 18.4 g 8-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione and 15.7 g DBU in 100 mL dimethyl formamide. After an additional 2 h at 60°C, the mixture was concentrated under vacuum; the residue was extracted with dichloromethane; and the extract was concentrated after being treated with 1-n hydrochloric acid and water after drying over sodium sulfate. 22.2 g crude 6-(2-cyanoethyl)-8-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione was obtained and then purified by means of column chromatography over silica gel with dichloromethane/ethanol (volume ratio: 95:5).

Yield:

14.4 g (60.8% of theoretical)

Melting point: 162–163°C (from isopropanol)

$C_{10}H_{11}N_3O_2S$ (MW = 237.3)

Calc. C 50.62%; H 4.67%; N 17.71%

Found C 50.45%; H 4.62%; N 17.57%

Example 4

6-(2-cyanopropyl)-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

51 g 2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione (see Example 1b) in 300 mL DMF was mixed dropwise with 47 g DBU while stirring at 60°C for a period of 30 min, and for a period of 25 min with 25.2 g methacrylic acid nitrile. After stirring for 13 h at 80°C, an additional 11.4 g DBU was added, and the resulting mixture was concentrated under vacuum after stirring for a total of 22 h. The residue was then subjected to extraction with dichloromethane and water. The collected dichloromethane phases were washed with 2-n hydrochloric acid and water and concentrated after drying. The residue was crystallized from ethanol.

Yield:

32.5 g (45.6% of theoretical)

Decomposition point: 134–135°C

$C_{10}H_{11}N_3O_2S$ (MW = 237.3)

Calc. C 50.62%; H 4.67%; N 17.71%; S 13.51%

Found C 50.53%; H 4.65%; N 17.62%; S 13.50%

Example 5

6-(2-cyanospropyl)-8-ethyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

a) 7-amino-6-ethyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one

64.3 g 2-amino-2-thiazolin (97%) in 650 mL ethanol was mixed with 114 g 2-ethoxycarbonylbutanimidic acid ethyl ester (from 2-ethoxycarbonylbutyronitrile and ethanol in the presence of HCl) at room temperature while stirring and was heated for 4 h under reflux. After about 550 mL ethanol had distilled off, the mixture was cooled to 10°C. The precipitate was purified by recrystallization from ethanol.

Yield:

28.6 g (23.8% of theoretical)

Melting point: 187°C

$C_8H_{11}N_3OS$ (MW = 197.3)

Calc. C 48.71%; H 5.62%; N 21.30%; S 16.25%

Found C 48.91%; H 5.68%; N 21.31%; S 16.33%

b) 8-ethyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

161.5 g 7-amino-6-ethyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one was heated while stirring for 32 h at 100°C in a mixture of 1.6 L water and 33 mL conc. sulfuric acid. After cooling, the mixture was adjusted to a pH of 4 with conc. sodium hydroxide, and the product was recrystallized from glacial acetic acid.

Yield:

146.1 g (90% of theoretical)

Decomposition point: 271°C

$C_8H_{10}N_2O_2S$ (MW = 198.3)

Calc. C 48.47%; H 5.08%; N 14.13%; S 16.17%

Found C 48.48%; H 5.04%; N 13.96%; S 15.86%

c) 6-(2-cyanopropyl)-8-ethyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

Preparation took place in a manner analogous to that described in Example 4, starting with 8-ethyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione. The residue from the dichloromethane phases was purified by means of column chromatography on silica gel using dichloromethane/methanol (volume ratio: 98:2) as the eluent, followed by recrystallization from glacial acetic acid.

Yield:

43.1% of theoretical

Melting point: 121°C

$C_{12}H_{15}N_3O_2S$ (MW = 265.3)

Calc. C 54.32%; H 5.70%; N 15.84%; S 12.08%

Found C 54.28%; H 5.68%; N 15.79%; S 12.31%

Example 6

6-isobutyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

85.1 g 2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione (Example 1b), 72 g isobutyl bromide, and 71.2 g potassium carbonate in 1 L DMF were heated at 90°C while stirring. After 8 h an additional 14.1 g isobutyl bromide was added. After an additional 6 h a further 14.1 g isobutyl bromide was added. After stirring for a total of 17 h, the mixture was concentrated under vacuum. The residue was subjected to extraction with dichloromethane and 1 n NaOH, followed by water. The combined dichloromethane phases were concentrated after drying, and the residue was purified by recrystallization from toluene and methanol/H₂O.

Yield:

73.7 g (65.1% of theoretical)

Melting point: 103°C

$C_{10}H_{14}N_2O_2S$ (MW = 226.3)

Calc. C 53.08%; H 6.24%; N 12.38%; S 14.17%

Found C 53.04%; H 6.30%; N 12.31%; S 14.22%

Example 7

6-isobutyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione-1-oxide

56.6 g 6-isobutyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione in 200 mL trifluoroacetic acid was mixed for 50 min at 0–2°C with 74.3 mL trifluoroacetic acid (prepared by adding trifluoroacetic acid to 34.4 mL perhydrol to produce a total volume of 100 mL). The mixture was stirred for 3 h at room temperature, concentrated under vacuum, washed with water, and the pH was adjusted to 7. The resulting suspension was subjected to extraction with chloroform and water, and the residue of the combined chloroform phases was purified by means of column chromatography over silica gel using dichloromethane/isopropanol (volume ratio: 95:5 to 90:10) and recrystallization from isopropanol.

Yield:

22.9 g (37.8% of theoretical)

Melting point: 140°C

$C_{10}H_{14}N_2O_3S$ (MW = 242.3)

Calc. C 49.57%; H 5.82%; N 11.56%; S 13.23%

Found C 49.51%; H 5.85%; N 11.44%; S 13.35%

Example 8

6-allyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

a) 2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

10.2 g 2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-a]pyrimidine-5,7-dione (from 2-imidothiazolidin, malonic acid diethyl ester, and sodium ethanolate in ethanol) in a mixture of 1 L water, 17 mL glacial acetic acid, and 6 mL conc. sulfuric acid was heated for 3 h under reflux. After cooling, the mixture was neutralized with sodium hydroxide solution, and the concentrated under vacuum. The residue was recrystallized from water.

Yield:

7.2 g (70.6% of theoretical)

Decomposition point: 304°C

$C_6H_6N_2O_2S$ (MW = 170.2)

Calc. C 42.34%; H 3.55%; N 16.46%; S 18.84%

Found C 42.28%; H 3.52%; N 16.41%; S 18.82%

b) 6-allyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

17 g 2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione 13.1 g allyl bromide, and 14.2 g potassium carbonate in 200 mL DMF were heated for 8 h at 90°C while stirring. The mixture was concentrated under vacuum and the residue was subjected to extraction using dichloromethane and water. After the dried dichloromethane phases had been concentrated, 192 g was obtained. This material was purified by means of column chromatography on silica gel using dichloromethane/methanol (volume ratio: 98:2).

Yield:

11.8 g (56.2% of theoretical)

Melting point: 126–27°C

$C_9H_{10}N_2O_2S$ (MW = 210.3)

Calc. C 51.41%; H 4.79%; N 13.32%; S 15.25%

Found C 51.36%; H 4.76%; N 13.25%; S 15.35%

Example 9

6-(2-propenyl)-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

A mixture of 17 g 2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione, 8.2 g propargyl chloride and 14.4 g 13.1 g potassium carbonate in 200 mL DMF, was heated at 90°C while stirring. After 8 h the mixture was concentrated under vacuum and the residue was subjected to extraction, first using dichloromethane and 1-n sodium hydroxide solution, and then using dichloromethane and water. The combined dichloromethane phases were concentrated after drying, and the residue was purified by means of recrystallization from ethanol.

Yield:

10.7 g (51.4% of theoretical)

Melting point: 167–68°C

$C_9H_8N_2O_2S$ (MW = 208.2)

Calc. C 51.91%; H 3.87%; N 13.45%; S 15.40%

Found C 51.99%; H 3.79%; N 13.48%; S 15.38%

DE 41 37 437 A1

Example 10

6-(2-cyanopropyl)-8-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

a) 7-amino-6-methyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one

39.4 g 2-amino-2-thiazolin (97%) in 400 mL ethanol was mixed at room temperature while stirring with 109.4 g 2-ethoxycarbonyl propanimidic acid ester (from 2-cyano propanic acid ethyl ester and ethanol in the presence of HCl) and heated for 4 h under reflux. The mixture was concentrated at reduced pressure, ending at 2 mbar, and 100°C bath temperature, and then purified by means of recrystallization from ethanol.

Yield:

26.5 g (33.8% of theoretical)

Melting point: 227°C

C₇H₉N₃OS (MW = 183.2)

Calc. C 45.89%; H 4.95%; N 22.93%; S 17.50%

Found C 45.89%; H 4.91%; N 23.03%; S 17.46%

b) 8-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

c)

The rearrangement of 7-amino-6-methyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one was performed in a manner analogous to that of Example 5b. The product described in Example 3b was obtained.

d) 6-(2-cyanopropyl)-8-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

The suspension of 18.4 g 8-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione in 100 mL DMF was mixed while stirring at room temperature with 15.7 g DBU and 7 g methacrylic acid nitrile. An additional 7.9 g DBU and 3.5 g methacrylic acid nitrile was added after 9 h at 60°C. After stirring for a total of 24 h at 60°C, the mixture was concentrated under vacuum, and the residue was subjected to extraction using dichloromethane and 1-n hydrochloric acid followed by dichloromethane and water. The combined dichloromethane extracts were dried and concentrated. The residue was purified by means of column chromatography on silica gel with dichloromethane/methanol (volume ratio: 95:5) and by recrystallization from methyl-tert.-butylether.

Yield:

7.3 g (29.1% of theoretical)

Melting point: 125–127°C

C₁₁H₁₃N₃O₂S (MW = 251.3)

Calc. C 52.57%; H 5.21%; N 16.72%; S 12.76%

Found C 52.39%; H 5.13%; N 16.64%; S 13.00%

Example 11

6-(2-oxopropyl)-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

34 g 2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione, 20.2 g chloroacetone (96%), and 27.6 g potassium carbonate were stirred into 400 mL DMF at 60°C. After 6 h, an additional 6.7 g chloroacetone was added. The mixture was then concentrated under vacuum after a total of 10 h, and the residue was subjected to extraction with dichloromethane and water. The combined dichloromethane phases were concentrated after drying, and the residue was purified by means of column chromatography on silica gel using dichloromethane/ethanol (volume ratio: 90:10) and the eluent, and by means of recrystallization from isopropanol/dichloromethane (volume ratio: 1:1).

Yield:

27.8 g (61.4% of theoretical)

Melting point: 186–187°C

C₉H₁₀N₂O₃S (MW = 226.3)

Calc. C 47.78%; H 4.45%; N 12.38%; S 14.17%

Found C 48.07%; H 4.37%; N 12.47%; S 14.28%

Example 12

6-(2-hydroxypropyl)-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione

11.3 g 6-(2-oxopropyl)-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione in 1.4 L DMF/water (volume ratio: 2:1) was

mixed while stirring at room temperature with 2 g sodium boron hydride, after 2 h an additional 2 g sodium boron hydride was added, and after a total of 35 h reaction time, the mixture was concentrated under vacuum. The residue was subjected to extraction with dichloromethane and water, and the collected dichloromethane phases were concentrated after drying. The residue was purified by means of recrystallization from isopropanol.

Yield:

7 g (61.4% of theoretical)

Melting point: 153°C

$C_9H_{12}N_2O_3S$ (MW = 228.3)

Calc. C 47.35%; H 5.30%; N 12.27%; S 14.04%

Found C 47.23%; H 5.35%; N 12.36%; S 14.03%

Example 13

6-(3-cyanopropyl)-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione-1-oxide

18.6 g 2,3,5,6-tetrahydro-6-H-thiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione-1-oxide (decomposition point: 273°C), 10.9 g ω -chlorobutyronitrile and 8.3 g potassium carbonate were added while stirring in 150 mL DMF at 90°C. The reaction mixture was concentrated under vacuum after 16 h, and the residue was subjected to extraction with dichloromethane and water. The combined dichloromethane phases were concentrated after drying, and the residue was recrystallized from ethanol.

Yield:

17.7 g (70% of theoretical)

Melting point: 125°C

$C_{10}H_{11}N_3O_3S$ (MW = 253.3)

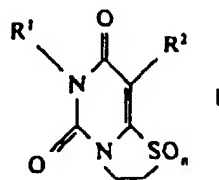
Calc. C 47.42%; H 4.38%; N 16.59%

Found C 47.21%; H 4.25%; N 16.24%

Moreover, based on DC, NMR, and IR, the product is identical to the 6-(3-cyanopropyl)-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione-1-oxide obtained in Example 2 using a different method.

The aforesaid compounds and those prepared using analogous methods are listed in Table 1:

Table I



(Compounds of Formula I)

Compound	R ¹	R ²	n	Melting Point in °C	Prepared per
1	NC-(CH ₂) ₃ -	H	0	101-102	Example 1
2	NC-(CH ₂) ₃ -	H	1	128	Example 2 and 13
3	NC-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	0	162-163	Example 3
4	NC-CH(CH ₃)-CH ₂ -	H	0	134-135	Example 4
5	NC-CH(CH ₃)-CH ₂ -	C ₂ H ₅	0	121	Example 5
6	CH ₃ -CH(CH ₃)-CH ₂ -	H	0	103	Example 6
7	CH ₃ -CH(CH ₃)-CH ₂ -	H	1	140	Example 7
8	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	0	126-127	Example 8
9	HC≡C-CH ₂ -	H	0	167-168	Example 9
10	NC-CH(CH ₃)-CH ₂ -	CH ₃	0	125-127	Example 10
11	CH ₃ COCH ₂ -	H	0	186-187	Example 11
12	CH ₃ -CH(OH)-CH ₂ -	H	0	153	Example 12
13	NC-CH ₂ -	H	0	231	Analogous to Example 1c
14	NC-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	H	0	114-115	Analogous to Example 1c
15	NC-(CH ₂) ₄ -	H	0	107	Analogous to Example 1c
16	CH ₃ -	H	0	141-142	Analogous to Example 7
17	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	H	0	133-134	Analogous to Example 7
18	NC-(CH ₂) ₂ -	H	0	151-152	Analogous to Example 3c
19	CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₂ -	H	0	116	Analogous to Example 7
20	H		0	264-265	Analogous to Example 3a-3b
21	CH ₃ O-(CH ₂) ₂ -	H	0	122-123	Analogous to Example 7
22	H	C ₂ H ₅	0	270 (decomposition)	Example 5b
23	NC-(CH ₂) ₂ -	C ₂ H ₅	0	187-188	Analogous to Example 3c
24	C ₂ H ₅ -O-CH ₂	H	0	125-126	Analogous to Example 7
25	H	H	0	304 (decomposition)	Example 1b

Example 14

Preparation of the Pharmaceutical Composition

Tablets that are suitable for oral administration and that contain the following ingredients were prepared using a substantially known method by mixing the active ingredient with the auxiliaries, granulating, and then pressing into tablets.

Contents (per tablet)	Weight (mg)
6-(3-cyanopropyl)-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione	100
Lactose	100
Corn starch	30
Talcum	3
Colloidal silicon dioxide	3
Magnesium stearate	2

Example 15

Preparation of Pharmaceutical Composition

Capsules that are suitable for oral administration contain the following ingredients and can be prepared using a substantially known method by mixing the active ingredient and the auxiliaries, and filling them into hard gelatin capsules.

Contents (per tablet)	Weight (mg)
6-(3-cyanopropyl)-2,3,5,6-tetrahydrothiazolo[3,2-c]pyrimidine-5,7-dione	100
Lactose	100
Corn starch	30
Talcum	3
Colloidal silicon dioxide	3
Magnesium stearate	2

Pharmacological Testing and Results

Effect on Serum Lipoproteins of Normally Lipemic Male Rats in a Subchronic Test

Method

Groups of male rats of the strain HOE: WISKf (SPF 71) having an initial weight of over 180 g were administered the test compositions once daily (in the morning) in polyethylene glycol 400 by means of a gavage (0.5 ml/100 g body weight); the control group was only administered the vehicle. The last (7th) administration took place 24 h before blood was drawn and the animal was sacrificed. Feed and water were offered throughout the duration of the tests. The feed was withdrawn 24 h prior to drawing blood.

To analyze the serum lipoproteins, the serum from all the rats was pooled. The serum lipoproteins were stratified in a preparative ultracentrifuge (KONTRON TGA 65, Rotor Beckman 50.4 Ti).

The following conditions, per KOGA, S., HORWITZ, D. L., and SCANU, A. M.: *Journal of Lipid Research* 10, 577 (1969) and HAVEL, R. J., EDER, H. A., and BRAGDON, H. H.: *J. Clin. Invest.* 34, 1345 (1955) were used to separate the VLDL, LDL, and HDL fractions:

1. VLDL Density < 1.006, 16 h at 40,000 RPM
2. LDL Density 1.006–1.04, 16 h at 40,000 RPM
3. HDL Density 1.04–1.21, 18 h at 40,000 RPM

Boehringer/Mannheim test combinations were used to determine the cholesterol content using the CHODPAP high-performance method in separate lipoprotein fractions.

2. Effect on Hypercholesterolemia of Male Rats

Method

Each morning, male rats of the strain HOE: WISKf (SPF 71) having a weight of about 200 g were administered a cocktail of substances needed to produce a combined dietary/hormonal hypercholesterolemia and were also administered a specified dose of the pharmaceutical composition that was to be tested for its ability to inhibit hypercholesterolemia. The cocktail was comprised of a mixture of 100 g cholesterol, 30 g propylthiouracil, and 100 g cholic acid in 1 L peanut oil. 1 ml/100 g body weight of this mixture was administered per gavage. This resulted in an increase in serum cholesterol to an average of about 600 mg/dL. The pharmaceutical compositions that were to be tested were suspended in this cocktail in a concentration that would ensure that the daily dose stated in the table would in fact be administered when the amount referred to above was administered. The other procedures involving the treatment and analysis of the individual parameters were the same as those described in section 1 above.

DE 41 37 437 A1

The results of these tests, which confirm the superiority of the compounds defined in Formula 1 over standard pharmaceutical compositions such as the comparison composition gemfibrozil are summarized in Tables 2 and 3 below.

Table 2

Percent change in the lipoproteins in rat serum after 7 days oral administration of the substance

Compound	Dose (mg/kg/day)	% Change in Cholesterol in Serum Lipoprotein-fraction (relative to control group)			
		VLDL	LDL	HDL	HDL/LDL
1	30	-98	-40	+101	4.7
	10	-85	-63	+32	3.5
	3	-41	-45	+7	2.0
	1	-37	-12	-2	1.1
2	30	-92	-18	+37	1.7
	10	-76	-37	+8	1.7
	3	-45	-13	+11	1.3
3	30	-100	-48	+66	3.2
	10	-64	-28	+23	1.7
	3	+3	-10	+19	1.3
4	30	-100	-49	+74	3.4
	10	-62	-45	+61	3.0
	3	-29	-40	+32	2.2
5	30	-43	-20	+28	1.6
	10	-35	-32	+39	2.0
6	30	-94	-37	+44	2.3
	10	-65	-33	+22	1.8
	3	-41	-30	+27	1.8
	1	-62	-23	+4	1.3
7	30	-75	-35	+40	2.2
	10	-53	-39	+22	2.0
	3	-56	+7	+3	1
8	3	-77	-26	+20	1.6
9	30	-100	-33	+44	2.2
	10	-68	-28	+47	2.0
	3	-36	-37	-2	1.6
10	30	+14	-47	+12	2.1
	10	+23	-6	+24	1.3
11	30	-49	-14	+48	1.7
12	30	-21	-36	-3	1.5
13	30	-64	-40	+71	2.9
	10	-52	-28	-18	1.6
	3	-14	-6	+18	1.3
14	30	-51	-24	+36	1.8
	3	-33	-20	+6	1.3
15	30	-70	-4	+70	1.8
	10	-62	-4	+18	1.2
	3	-7	-7	+25	1.4
	1	-28	-6	+11	1.2
16	30	-49	-40	+17	1.9
17	30	-43	-57	+27	3.0
	3	-43	-34	+17	1.8
18	30	-100	-54	+83	4.0
	10	-89	-27	+47	2.0
	3	-42	-7	+32	1.4
19	30	-91	-24	+40	1.9
	10	-66	-33	+7	1.6
	3	-61	-10	+14	1.3
20	30	-42	-15	+15	1.5
21	30	-38	-20	+50	1.9
	10	-76	-50	+34	2.7
23	30	-66	-26	+42	1.9
	10	-38	-28	+30	1.8
24	30	-58	-2	+60	1.6
25	30	0	-30	+12	1.6
gemfibrozil	100	-53	-27	+70	2.3
	30	+31	-17	+13	1.4
clofibrate	100	-69	-51	-31	1.3

Table 3

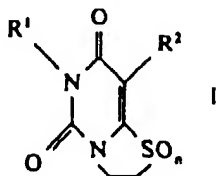
Percent change in the lipoproteins in rat serum after 7 days oral administration of the substance (relative to control group)

—Hormonal/dietary Hypercholesterolemia—

Compound	Dose (mg/kg/day)	Total Cholesterol [mg/dL] in Serum after 7 days	% Change in Cholesterol in Serum Lipoprotein-fraction			
			VLDL	LDL	HDL	HDL/LDL
1	30	430	-55	-22	+152	3.2
	3	484	-21	-30	+42	2.0
4	30	429	-47	-39	+171	4.5
	3	403	-37	-23	+29	1.7
11	30	395	-64	-24	+152	3.3
	3	502	-22	-14	+28	1.5
gemfibrozil	30	310	-71	-32	+66	2.4
	3	490	-26	-17	+25	1.5
clofibrate	100	693	+25	+16	-17	0.7

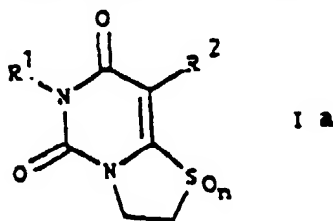
Patent Claims

1. Pharmaceutical compositions containing a thiazolopyrimidine dione of Formula I



where R¹ is hydrogen, (C1-C₅)-alkyl, (ω-1)-(C₃-C₅)-alkenyl, (ω-1)-(C₃-C₄)-alkinyl, ω-cyano-(C₁-C₅)-alkyl, (ω-1)-cyano-(C₂-C₅)-alkyl, ω-methoxy-(C₁-C₃)-alkyl, ω-ethoxy-(C₁-C₃)-alkyl, (ω-1)-oxo-(C₃-C₄)-alkyl, or (ω-1)-hydroxy-(C₃-C₄) alkyl, R² is hydrogen, (C₁-C₃)-alkyl, or p-chlorobenzyl, and n means zero or 1.

2. The pharmaceutical composition of Claim 1 for treating arteriosclerosis caused by a dyslipoproteinemia.
3. Use of the thiazolopyrimidine diones of Formula I of Claim 1 to prepare a pharmaceutical composition.
4. The thiazolopyrimidine diones of Formula Ia,



where

R¹ represents hydrogen, (C₁-C₅)-alkyl, (ω-1)-(C₃-C₅)-alkenyl, (ω-1)-(C₃-C₄)-alkinyl, ω-cyano-(C₁-C₅)-alkyl, (ω-1)-cyano-(C₂-C₅)-alkyl, ω-methoxy-(C₁-C₃)-alkyl, ω-ethoxy-(C₁-C₃)-alkyl, (ω-1)-oxo-(C₃-C₄)-alkyl, or (ω-1)-hydroxy-(C₃-C₄)-alkyl, R² is hydrogen, (C₁-C₃)-alkyl, or p-chlorobenzyl, and n means zero or 1, with the exception of compounds in which R¹ is hydrogen, R² is hydrogen or methyl and n means zero.

5. The thiazolopyrimidine diones of Claim 4, wherein in Formula Ia

R¹ represents (C₁-C₄)-alkyl, (ω-1)-(C₃-C₄)-alkenyl, (ω-1)-(C₃-C₄)-alkinyl, ω-cyano-(C₁-C₄)-alkyl, (ω-1)-cyano-(C₃-C₄)-alkyl, ω-methoxy-(C₁-C₃)-alkyl, ω-ethoxy-(C₁-C₂)-alkyl, (ω-1)-oxo-(C₃-C₄)-alkyl, or (ω-1)-hydroxy-(C₃-C₄)-alkyl, R² is hydrogen, methyl, ethyl, or p-chlorobenzyl, and n means zero or 1.

6. The thiazolopyrimidine diones of Claim 4, wherein in Formula Ia

R^1 represents (C_1-C_4) -alkyl, allyl, propargyl, ω -cyano- (C_1-C_4) -alkyl, $(\omega-1)$ -cyano- (C_3-C_4) -alkyl, 2-methoxyethyl, ethoxymethyl, 2-oxopropyl, or 2-hydroxypropyl,

R^2 is hydrogen, methyl, or ethyl, and

n means zero or 1.

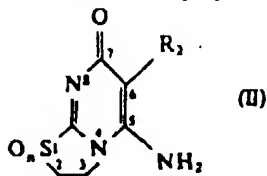
7. The thiazolopyrimidine diones of Claim 4, wherein in Formula Ia

R^1 is (C_1-C_4) -alkyl, allyl, propargyl, linear ω -cyano- (C_1-C_4) -alkyl, $(\omega-1)$ -cyano- (C_3-C_4) -alkyl, 2-methoxyethyl, ethoxymethyl, 2-oxopropyl, or 2-hydroxypropyl,

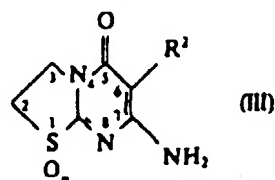
R^2 is hydrogen, and

$n = \text{zero}$.

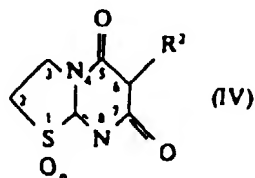
8. Process for the preparation of the thiazolopyrimidines diones of Formula I recited in Claim 1, wherein compounds of Formula II



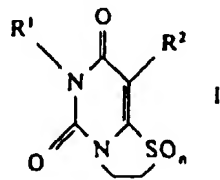
or compounds of Formula III



or compounds of Formula IV



where R^2 has the meanings stated in Formula I, and n is equal to zero, are rearranged by heating in an acid aqueous medium to form the thiazolopyrimidine diones of Formula I,



where R^1 is hydrogen, R^2 has the meanings indicated for Formula I, and n is equal to zero, and the resulting compounds, either as such or in the presence of basic media, or in the form of their salts are reacted

a) with compounds of Formula V,



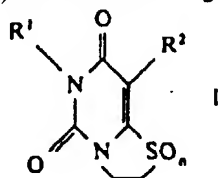
in which X [is] halogen or a sulfonic acid ester group or a phosphonic acid ester group, and R^1 has the meanings stated in Formula I, with the exception of hydrogen, to form the compounds of Formula I where R^1 has the meanings stated in Formula I with the exception of hydrogen and R^2 has the meanings stated in Formula I,

n is equal to zero,

and then, if desired, those compounds of Formula I that contain an $(\omega-1)$ -oxo- (C_3-C_4) -alkyl substituent as R^1 are converted by means of a reducing agent, preferably sodium boron hydride, to compounds of Formula I having an $(\omega-1)$ -hydroxy- (C_3-C_4) -alkyl substituent as R^1 ,

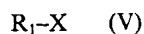
a₂) are reacted with acrylonitrile or methylacrylonitrile to form compounds of Formula I in which R^1 represents an $NC-(CH_2)_2$ or an $NC-CH(CH_3)-CH_2$ substituent, and optionally obtained compounds of Formula I, in which R^1 represents (C_1-C_5) -alkyl, ω -cyano- (C_1-C_5) -alkyl, $(\omega-1)$ -cyano- (C_2-C_5) -alkyl, ω -methoxy- (C_1-C_3) -alkyl, ω -ethoxy- (C_1-C_3) -alkyl, or $(\omega-1)$ -hydroxy- (C_3-C_4) -

alkyl are oxidized with suitable oxidized agents to form compounds of Formula I in which $n = 1$,
 b) are converted using suitable oxidized agents to the corresponding S oxides of Formula I



where R^1 is hydrogen, R^2 has the meanings stated in Formula I, and $n = 1$, and the resulting compounds are reacted as such or in the presence of basic media or in the form of their salts

b₁) with compounds of Formula V,



in which X is halogen, preferably chlorine or bromine, or a sulfonic acid ester group or a phosphonic acid ester group, and R^1 has the meanings stated in Formula I, with the exception of hydrogen, to form the compounds of Formula I where R^1 has the meanings stated in Formula I with the exception of hydrogen, and R^2 has the meanings stated in Formula I, n is equal to 1, and then, if desired, those compounds of Formula I that contain an (ω -1)-oxo-(C_3 - C_4)-alkyl substituent as R^1 are converted by means of a reducing agent, preferably sodium boron hydride, to compounds of Formula I having an (ω -1)-hydroxy-(C_3 - C_4)-alkyl substituent as R^1 , where $n = 1$,

b₂) are reacted with acrylonitrile or methacrylonitrile to form compounds of Formula I in which R^1 represents an NC-(CH₂)₂ or an NC-CH(CH₃)-CH₂ substituent, and $n = 1$.

9. Compounds of Formula II recited in Claim 1, wherein R^2 represents hydrogen, (C_1 - C_3)-alkyl, or p-chlorobenzyl.

10. A pharmaceutical composition characterized by containing a thiazolopyrimidine dione of Claim 4.

11. A pharmaceutical composition for treating arteriosclerosis, characterized by containing a thiazolopyrimidine dione of Claim 4.

12. A pharmaceutical composition for treating arteriosclerosis caused by a dyslipoproteinemia, characterized by containing a thiazolopyrimidine dione of Claim 4.

13. The use of thiazolopyrimidine diones of Claim 4 to treat arteriosclerosis.

DE 41 37 437 A1

— Blank Page —



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 41 37 437 A 1

⑤ Int. Cl.⁵:
C 07 D 513/04
A 61 K 31/505
// (C 07 D 513/04,
277:00) C 07 D 239:00

⑳ Aktenzeichen: P 41 37 437.1
㉔ Anmeldetag: 14. 11. 91
㉕ Offenlegungstag: 19. 5. 93

DE 41 37 437 A 1

㉗ Anmelder:
Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

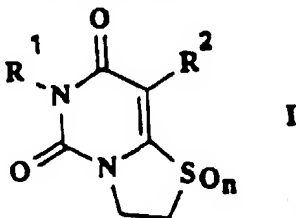
Return to client

DE: Gebert, Ulrich,
; Ernold, Dr., 6233

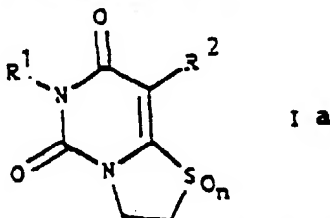
⑥4 Arzneimittel auf Basis von Thiazolopyrimidin-dionen, neue Thiazolopyrimidin-dione, Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung der Verbindungen als Arzneimittel sowie neue Zwischenprodukte

⑥7 Es werden Arzneimittel auf Basis von Thiazolopyrimidin-dionen der Formel I

Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I sowie neue Zwischenprodukte beschrieben.



worin R¹, R² und n die angegebenen Bedeutungen haben, beschrieben. Sie eignen sich vorzugsweise zur Behandlung von Arteriosklerose, insbesondere wenn ihr eine Dyslipoproteinämie zugrunde liegt. Es werden ferner neue Thiazolopyrimidin-dione der Formel Ia



worin R¹, R² und n die angegebenen Bedeutungen haben,

DE 41 37 437 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arzneimittel, die sich vorzugsweise zur Vorbeugung und Behandlung von Arteriosklerose eignen, insbesondere wenn ihr eine Dyslipoproteinämie zugrunde liegt, neue Thiazolopyrimidin-dione, Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung von Thiazolopyrimidin-dionen als Arzneimittel und neue Zwischenprodukte.

Die Arteriosklerose ist eine multifaktorielle Krankheit, deren Erscheinungsbild sich besonders schwerwiegend äußert, wenn sie die arteriellen Gefäße des Herzens oder des Gehirns befällt, was zu einem Myocardinfarkt, resp. einer Apoplexie als Endzustand mit häufig tödlichem Ausgang führt; die Lebensqualität ist entscheidend eingeschränkt.

Die Ursachen der Arteriosklerose können auf genetischen Faktoren sowie z. B. auf dem Ernährungsverhalten beruhen. Hypertonie und eine Dyslipoproteinämie, d. h. eine pathogene Veränderung der Serum-Lipoproteinzusammensetzung im Blut, sind entscheidende Risikofaktoren. Substanzen, die die Zusammensetzung wieder normalisieren können, haben daher einen entscheidenden Einfluß auf die Entstehung und die Rückbildung von solchen arteriosklerotischen Veränderungen.

Während der letzten Jahrzehnte wurde in zahlreichen Studien zur Primär- oder Sekundär-Behandlung die Wirksamkeit von antihyperlipidämischen Arzneimitteln wie Clofibrat, Gallensäuresequestrantien, Nicotinsäure oder Gemfibrozil aufgezeigt: bei der Behandlung wurde teilweise auch eine Regression vorhandener arteriosklerotischer Veränderungen beobachtet.

In jüngerer Zeit wurde nun erkannt, daß ein wesentliches Risiko zur Arteriosklerose auch in der Verminderung der protektiven HDL-Fraktion liegt, deren Aufgabe im Rücktransport von peripherem Cholesterin zum Abbauort Leber besteht.

Die bisherigen Arzneimittel, wie die Fibrate Clofibrat oder Gemfibrozil, führen hauptsächlich zu einer Absenkung der erhöhten atherogenen Lipoproteine LDL und VLDL. Eine Verminderung der erhöhten VLDL-Fraktion führt in der Regel aufgrund der metabolischen Zusammenhänge zu einer gewissen Erhöhung der HDL-Fraktion. In der Helsinki-Heart-Studie konnte mit Gemfibrozil gezeigt werden, daß unabhängig von der LDL-Absenkung eine Erhöhung des HDL-Cholesterins um 1 mg% sich durchschnittlich in einer Verminderung der coronaren Mortalität um 4% äußert. Gemfibrozil ist, wie auch die anderen Fibrate, im wesentlichen zu einer Verminderung der erhöhten VLDL-Fraktion geeignet und führt zu einer gewissen HDL-Erhöhung, während die LDL-Fraktion nur in geringerem Maße beeinflußt wird.

Die sehr oft bestehende starke Vermehrung des LDL-Cholesterins bei gleichzeitig vermindertem HDL-Cholesterin ist der Therapie meist weniger zugänglich.

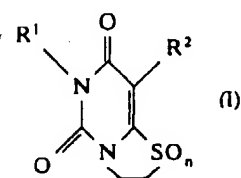
Die sonstigen bisher verwendeten Substanzen zur Verminderung der Hypercholesterinämie wie Nikotinsäure, Gallensäure-Sequestrantien und vor allem die erst in den letzten Jahren eingeführten kompetitiven Hemmer der HMG-CoA-Reduktase können nur in geringem Ausmaße sekundär die HDL-Fraktion erhöhen.

Die theoretisch mögliche Erhöhung einer verminderten HDL-Fraktion durch Substitution, z. B. aus Blutkonserven oder mit Hilfe von gentechnisch gewonnenem HDL bzw. mit dem ihm zugrunde liegenden Apolipoprotein AI, ist für die Patienten intolerabel, da wegen der kurzen Halbwertszeit dieser Serum-Lipoproteine eine parenterale Verabreichung (intravenös, subcutan oder i. m.) in großen Volumenmengen ein- bis zweimal in der Woche lebenslang von Erfordernis ist.

Überraschend wurde nun gefunden, daß die Thiazolopyrimidin-dione der Formel I zu einer ausgeprägten Vermehrung von HDL-Cholesterin und gleichzeitig auch zu einer sehr starken Absenkung von LDL-Cholesterin und in gewissem Ausmaß auch der VLDL-Triglyceride führen. Sie sind somit in der Lage, alle atherogenen Konstellationen der Serum-Lipoproteine günstig zu beeinflussen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel füllen daher, auch wegen ihrer oralen Anwendbarkeit, eine echte Lücke in der Therapie der Arteriosklerose, insbesondere wenn letztere auf einer von Dyslipoproteinämie beruht.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit Arzneimittel, die Thiazolopyrimidin-dione der Formel I enthalten.



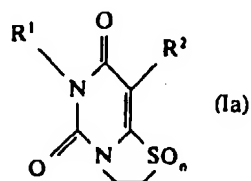
worin R¹ Wasserstoff, (C₁–C₅)-Alkyl, (ω-1)-(C₃–C₅)-Alkenyl, (ω-1)-(C₃–C₄)-Alkynyl, ω-Cyano-(C₁–C₅)-Alkyl, (ω-1)-Cyano-(C₂–C₅)-Alkyl, ω-Methoxy-(C₁–C₃)-Alkyl, ω-Ethoxy-(C₁–C₃)-Alkyl, (ω-1)-Oxo-(C₃–C₄)-Alkyl oder (ω-1)-Hydroxy-(C₃–C₄)-Alkyl darstellt,

R² Wasserstoff, (C₁–C₃)-Alkyl oder p-Chlorbenzyl ist und n null oder 1 bedeutet.

In den vorstehenden und folgenden Ausführungen stehen "Alkyl", "Alkenyl" und "Alkynyl" für geradkettige oder verzweigte Reste, sofern nichts anderes angegeben ist.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel, vorzugsweise als Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Arteriosklerose, insbesondere wenn ihr eine Dyslipoproteinämie zugrunde liegt, sowie die Verwendung zur Herstellung solcher Arzneimittel.

Die Erfindung betrifft ferner neue Thiazolopyrimidin-dione der Formel Ia,



worin

R¹ Wasserstoff, (C₁–C₃)-Alkyl, (ω-1)-(C₃–C₄)-Alkenyl, (ω-1)-(C₃–C₄)-Alkyl, ω-Cyano-(C₁–C₃)-Alkyl, (ω-1)-Cyano-(C₂–C₃)-Alkyl, ω-Methoxy-(C₁–C₃)-Alkyl, ω-Ethoxy-(C₁–C₃)-Alkyl, (ω-1)-Oxo-(C₃–C₄)-Alkyl oder (ω-1)-Hydroxy-(C₃–C₄)-Alkyl darstellt,

R² Wasserstoff, (C₁–C₃)-Alkyl oder p-Chlorbenzyl ist und

n null oder 1 bedeutet, ausgenommen Verbindungen, in denen R¹ Wasserstoff ist, R² Wasserstoff oder Methyl und

n null bedeuten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia, worin R¹ (C₁–C₄)-Alkyl, (ω-1)-(C₃–C₄)-Alkenyl, (ω-1)-(C₃–C₄)-Alkyl, ω-Cyano-(C₁–C₄)-Alkyl, (ω-1)-Cyano-(C₃–C₄)-Alkyl, ω-Methoxy-(C₁–C₃)-Alkyl, ω-Ethoxy-(C₁–C₃)-Alkyl, (ω-1)-Oxo-(C₃–C₄)-Alkyl oder (ω-1)-Hydroxy-(C₃–C₄)-Alkyl darstellt,

R² Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder p-Chlorbenzyl ist und

n null oder 1 bedeutet.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia, worin R¹ (C₁–C₄)-Alkyl, Allyl, Propargyl, ω-Cyano-(C₁–C₄)-Alkyl, (ω-1)-Cyano-(C₃–C₄)-Alkyl, 2-Methoxy-ethyl, Ethoxy-methyl, 2-Oxo-propyl oder 2-Hydroxy-propyl darstellt,

R² Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist und

n null oder 1 bedeutet.

Unter den zuletzt aufgeführten Verbindungen stellen diejenigen mit R¹ (C₁–C₄)-Alkyl, Allyl, Propargyl, geradkettigem ω-Cyano-(C₁–C₄)-Alkyl, (ω-1)-Cyano-(C₃–C₄)-Alkyl, 2-Methoxy-ethyl, Ethoxy-methyl, 2-Oxo-propyl oder 2-Hydroxy-propyl,

R² Wasserstoff und

n = null besonders bevorzugte Verbindungen gemäß Formel Ia dar.

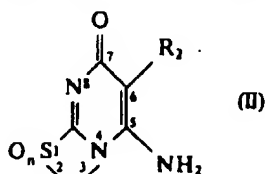
Die Verbindung der Formel I mit R¹ Wasserstoff, R² Wasserstoff sowie n = null ist bereits in der Literatur strukturell als mögliches Produkt (E. J. Masters und M. T. Bogert, J. Amer. Chem. Soc. 64, (1942), S. 2710) erwähnt.

Ebenso wurde die Verbindung der Formel I mit R¹ Wasserstoff R² Methyl und n = null von O. Tsuge und S. Kanemasa (Tetrahedron 28, (1972), S. 4737–46) publiziert.

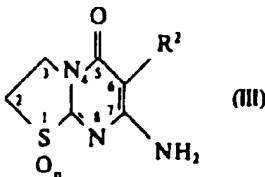
Über pharmakologische Eigenschaften werden in diesen Publikationen keine Angaben gemacht.

Die nachfolgend beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren umfassen nicht nur die Herstellung der neuen Verbindungen, sondern auch neue, überlegene Wege zur Herstellung der beiden bekannten Verbindungen.

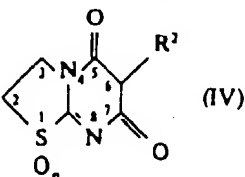
Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Thiazolopyrimidin-dione gemäß Formel I, die dadurch gekennzeichnet sind, daß man Verbindungen der Formel II,



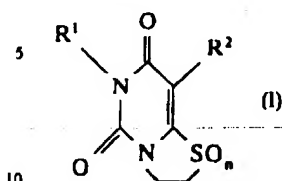
oder Verbindungen der Formel III



oder Verbindungen der Formel IV



worin jeweils R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat und n gleich null ist, durch Erhitzen in saurem, wäßrigem Medium in die Thiazolopyrimidin-dione der Formel I,



worin R^1 Wasserstoff ist, R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat und n gleich null ist, umlagert und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls als solche oder in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze

15 a₁) mit Verbindungen der Formel V,

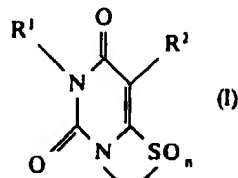


20 in der Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder eine Sulfonsäureester- oder Phosphonsäureester-Gruppierung und R^1 die in Formel I angegebenen Bedeutungen hat, mit Ausnahme von Wasserstoff, zu den Verbindungen der Formel I, worin R^1 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff und R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen aufweisen,

25 n gleich null ist, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend jene Verbindungen der Formel I, die als R^1 einen (ω -1)-Oxo-(C_3-C_4)-Alkylrest enthalten mit einem Reduktionsmittel, vorzugsweise mit Natriumborhydrid, in Verbindungen der Formel I mit einem (ω -1)-Hydroxy-(C_3-C_4)-Alkylrest als R^1 überführt,

30 a₂) mit Acrylnitril oder Methacrylnitril zu Verbindungen der Formel I umgesetzt, in der R^1 einen NC-(CH₂)₂- bzw. einen NC-CH(CH₃)-CH₂-Rest darstellt, und gegebenenfalls erhaltene Verbindungen der Formel I, bei denen R^1 (C_1-C_3)-Alkyl, ω -Cyano-(C_1-C_3)-Alkyl, (ω -1)-Cyano-(C_2-C_3)-Alkyl, ω -Methoxy-(C_1-C_3)-Alkyl, ω -Ethoxy-(C_1-C_3)-Alkyl oder (ω -1)-Hydroxy-(C_3-C_4)-Alkyl darstellt zu Verbindungen der Formel I, bei denen $n = 1$ ist, mit geeigneten Oxidationsmitteln oxidiert,

b) mit geeigneten Oxidationsmitteln in die entsprechenden S-Oxide der Formel I



worin R^1 Wasserstoff ist, R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat und $n = 1$ ist, überführt und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls als solche oder in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze

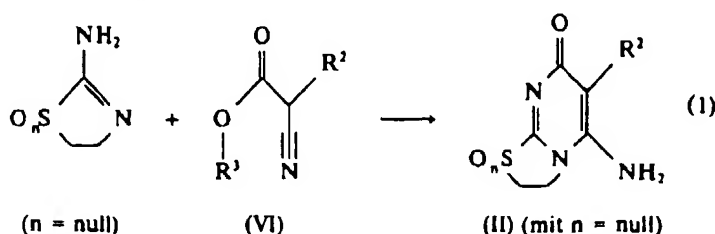
45 b₁) mit Verbindungen der Formel V,



50 in der X Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder eine Sulfonsäureester- oder Phosphorsäureester-Gruppierung und R^1 die in Formel I angegebenen Bedeutungen hat, mit Ausnahme von Wasserstoff, zu den Verbindungen der Formel I, worin R^1 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff und R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen aufweisen, n gleich 1 ist, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend jene Verbindungen der Formel I, die als R^1 einen (ω -1)-Oxo-(C_3-C_4)-Alkylrest enthalten, mit einem Reduktionsmittel, vorzugsweise mit Natriumborhydrid, in Verbindungen der Formel I mit einem (ω -1)-Hydroxy-(C_3-C_4)-Alkylrest als R^1 überführt, wobei n gleich 1 ist,

55 b₂) mit Acrylnitril oder Methacrylnitril zu Verbindungen der Formel I umgesetzt, in der R^1 einen NC-(CH₂)₂- bzw. einen NC-CH(CH₃)-CH₂-Rest darstellt und n gleich 1 ist.

60 Die als Ausgangsstoffe benutzten Verbindungen der Formel II werden durch Reaktion von Substanzen der Formel VI, in der R^2 Wasserstoff, (C_1-C_3)-Alkyl oder p-Chlorbenzyl darstellt und R^3 einen niederen Alkylrest, vorzugsweise Methyl, bedeutet, mit 2-Amino-2-thiazolin in schwach basischem Medium, vorzugsweise in Gegenwart von Kaliumcarbonat, in geeigneten Lösungsmitteln, z. B. niederen Alkoholen, vorzugsweise Methanol, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise von etwa 40°C bis zum Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels, gemäß Gleichung (1) erhalten.



Die Substanzen der Formel VI sind nach bekannten Verfahren zugänglich.

Die Verbindungen der Formel II, in der R² Wasserstoff, (C₁–C₃)-Alkyl oder p-Chlorbenzyl darstellt und n gleich null ist, sind neu und ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung.

Die erfindungsgemäße Umlagerung von Verbindungen der Formel II in Verbindungen der Formel I mit R¹ gleich Wasserstoff und n gleich null verläuft in wäßrigen Lösungsmittelsystemen, beispielsweise in Gemischen von Wasser mit niedrigen Alkoholen oder Eisessig, bevorzugt aber in Wasser, in Anwesenheit starker Säuren, bevorzugt Schwefelsäure, bei höheren Temperaturen, vorzugsweise dem Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittelsystems.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel I mit R¹ gleich Wasserstoff mit Verbindungen R¹–X erfolgt gewöhnlich in einem gegenüber den Reaktionsteilnehmern inerten Verteilungs- oder Lösungsmittel. Als solche kommen vor allem dipolar aprotische Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Aceton oder Butanon, in Frage; es können aber auch Alkohole wie etwa Methanol oder Ethanol oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform eingesetzt werden.

Diese Umsetzungen werden zweckmäßig in Gegenwart eines basischen Agens durchgeführt. Hierfür eignen sich beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide, -carbonate, -alkoholate, -hydride oder organische Basen wie Diazabicyclononen oder Diazabicycloundecen.

Die Verbindungen der Formel I mit R¹ gleich Wasserstoff können aber auch unmittelbar in Form ihrer gesondert hergestellten Salze, etwa der Alkali- oder Erdalkalisalze, in den Reaktionen gemäß a₁) bzw. b₁) eingesetzt werden.

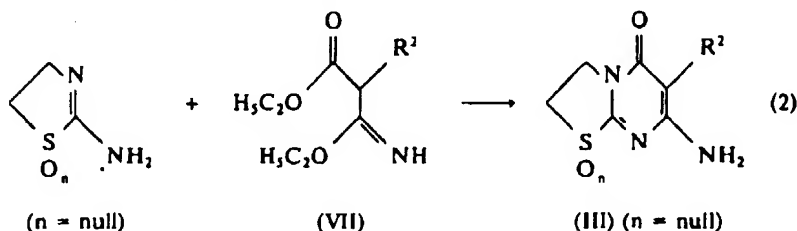
Bei der Einführung der Reste R¹ ungleich Wasserstoff gemäß den voranstehend beschriebenen Verfahrensweisen arbeitet man im allgemeinen bei einer Reaktionstemperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels, vorzugsweise von 20°C bis 100°C.

Die Reduktion derjenigen Verbindungen der Formel I, die als R¹ einen (ω-1)-Oxo-(C₃–C₄)-Alkylrest enthalten, führt man zweckmäßigerweise mit einem komplexen Metallhydrid, vorzugsweise mit Natriumborhydrid, in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel durch, dem man zur Verbesserung des Lösungsvermögens gegebenenfalls für ein weiteres Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid hinzufügt. Für diese Reduktion reicht im allgemeinen Raumtemperatur aus.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R¹ einen NC–(CH₂)₂– bzw. einen NC–CH(CH₃)–CH₂–Rest darstellt, geschieht im allgemeinen durch Addition von Acrylnitril bzw. Methacrylnitril an eine Verbindung der Formel I mit R¹ gleich Wasserstoff in Form ihres Salzes oder in Gegenwart einer Base wie Diazabicyclononen oder Diazabicycloundecen, bevorzugt in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 40°C und 90°C.

Für die im obigen Verfahren angegebene Oxidation des Schwefels im Thiazolring der Verbindungen der Formel I mit n gleich null zu den jeweiligen Sulfoxiden der Formel I mit n gleich 1 gemäß a und b können eine Reihe von Oxidationsmitteln angewandt werden. Beispiele hierfür sind: Wasserstoffperoxid in Aceton oder Eisessig, Chromsäure in Eisessig, Natriumbromat in Dioxan/Wasser oder Tetrabutylammoniumperiodat in Chloroform. Bevorzugt werden aber organische Persäuren wie etwa m-Chlorperbenzoesäure in Lösungsmitteln wie Dichlormethan oder Chloroform, Magnesium monoperoxyphthalat in beispielsweise Ethanol/Wasser bzw. Trifluorperessigsäure in Trifluoressigsäure verwendet. Die Reaktionstemperaturen liegen von 0°C bis zum Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels, vorzugsweise aber zwischen 0°C und 50°C.

Die im obigen Verfahren als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formel III sind gemäß Gleichung (2) durch Umsetzung von 2-Amino-2-thiazolin mit den Imidsäureestern VII zugänglich.

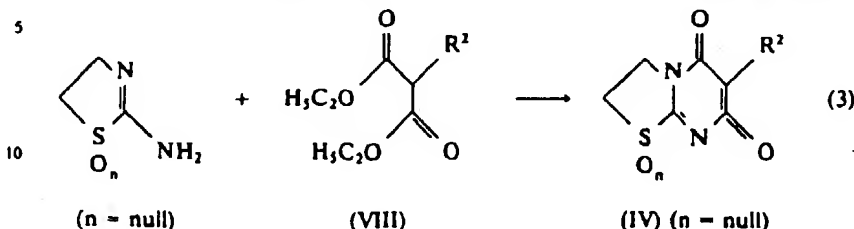


Die Herstellung von Verbindung III (R² = H) ist in der Literatur beschrieben (Acta Chem. Scand. B 31 (1977) 167–172), die anderen Verbindungen III wurden analog der dort beschriebenen Methodik erhalten.

Die erfindungsgemäße Umlagerung von Verbindungen der Formel III in Verbindungen der Formel I mit R¹ gleich Wasserstoff verläuft in wäßrigen Lösungsmittelsystemen, beispielsweise in Gegenwart von niedrigen Alkoholen oder Eisessig, bevorzugt aber in Wasser, in Anwesenheit starker Säuren, bevorzugt Schwefelsäure,

bei höheren Temperaturen, vorzugsweise dem Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittelsystems.

Die im vorstehenden Verfahren als Ausgangsstoffe eingesetzten Verbindungen der Formel IV sind gemäß Gleichung (3) durch Umsetzung von 2-Amino-2-thiazolin mit den Malonsäureestern VIII zugänglich.



15 Die Herstellung der Verbindungen der Formel IV gemäß Gleichung 3 ist beispielsweise in der japanischen Patentanmeldung J 58 024-590 (Teijin KK) beschrieben.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der Formel I als Arzneimittel.

20 Geeignete feste oder flüssige galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Tabletten, Dragees (Mikro)Kapseln, Zäpfchen, Sirupe, Suspensionen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstofffreigabe, bei deren Herstellung üblicherweise Hilfsmittel wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel oder Lösungsvermittler Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien z. B. Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische oder pflanzliche Öle, Polyethylenglykole und Lösungsmittel, wie etwa steriles Wasser, genannt.

Vorzugsweise werden die Präparate in festen Dosierungseinheiten hergestellt und oral verabreicht, wobei jede Einheit eine bestimmte Dosis an aktiver Substanz gemäß Formel I enthält. Bei den festen Dosierungseinheiten, wie Tabletten und Kapseln, beträgt diese Dosis bis zu 500 mg, bevorzugt jedoch 50 bis 300 mg.

30 Für die Behandlung eines an durch Dyslipoproteinämie bedingter Atherosklerose leidenden erwachsenen Menschen sind bei oraler Verabreichung Tagesdosen von 100 bis 500 mg Wirkstoff, vorzugsweise 100–300 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

Beispiele

Die Struktur aller nachstehend beschriebenen Verbindungen wurde durch ¹H-NMR- und IR-Spektren, teilweise auch durch Massenspektren sowie durch Elementaranalyse abgesichert.

Abkürzungen:

DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DMF	Dimethylformamid
h	Stunde(n)
min	Minuten
rekr.	rekristallisiert

Beispiel 1

6-(3-Cyanopropyl)-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]-pyrimidin-5,7-dion

a) 5-Amino-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-on

55 Man löste 1434 g 2-Amino-2-thiazolin 97%ig bei 60°C unter Rühren in 7 l Methanol und versetzte mit 188 g Kaliumcarbonat und 1363 g Cyanessigsäuremethylester 99%ig. Nach 8stündigem Erhitzen auf 60°C war ein dichter Niederschlag entstanden, man ließ auf Raumtemperatur abkühlen und saugte ab. Durch wiederholtes Einengen der Mutterlauge erhielt man weitere Niederschläge, die zusammen mit dem ersten Niederschlag durch Umkristallisation aus Wasser gereinigt wurden.

Ausbeute:

1770 g (73.6% d. Theorie)

Zersetzungspunkt: 268°C

65 C₆H₇N₃OS mit 0.4 H₂O (MG = 176.4)
Ber. C 40.85%; H 4.45%; N 23.82%
Gef. C 40.88%; H 4.41%; N 23.88%

b) 2.3.5.6-Tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

589 g 5-Amino-2.3-dihydro-thiazolo[3.2-a]pyrimidin-7-on (aus Beispiel 1a) wurden zusammen mit 100 ml conc. H_2SO_4 in 6 l Wasser während 19 Stunden unter Rühren auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen neutralisierte man die Kristallsuspension mit konz. Natronlauge, filtrierte ab, engte die Mutterlauge auf etwa ein Drittel ein und filtrierte wiederum vom entstandenen Niederschlag ab. Beide Niederschläge wurden vereinigt und durch Umkristallisation aus Eisessig gereinigt.

Ausbeute:

467 g (82% d. Theorie)

Zersetzungspunkt: 304°C

$C_6H_6N_2O_2S$ (MG = 170.2)

Ber. C 42.34%; H 3.55%; N 16.46%

Gef. C 42.43%; H 3.49%; N 16.42%

c) 6-(3-Cyanopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

170.2 g 2.3.5.6-Tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion, 142.4 g Kaliumcarbonat und 109 g ω -Chlorbutyronitril in 1.5 l Dimethylformamid wurden 14 h unter Rühren auf 90°C erhitzt. Nach Einengen unter vermindertem Druck arbeitete man den Rückstand mit Dichlormethan und Wasser extraktiv auf. Die vereinigten Dichlormethanphasen wurden getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Den Rückstand reinigte man durch Umkristallisation aus Isopropanol.

Ausbeute:

200 g (84.3% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 101–102°C

$C_{10}H_{11}N_3O_2S$ (MG = 237.3)

Ber. C 50.62%; H 4.67%; N 17.71%

Gef. C 50.61%; H 4.58%; N 17.61%

Beispiel 2

6-(3-Cyanopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.3-c]pyrimidin-5.7-dion-1-oxid

Zu 40.6 g m-Chlorperbenzoesäure 85%ig in 400 ml Chloroform tropfte man unter Rühren bei 0–5°C innerhalb 2 Stunden die Lösung von 47.5 g 6-(3-Cyanopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion in 500 ml Chloroform. Nach 17 Stunden weiterem Rühren bei Raumtemperatur wurden nochmals 20.3 g m-Chlorperbenzoesäure 85%ig in 200 ml Chloroform innerhalb von 15 min bei Raumtemperatur hinzugefügt. Nach 2 Stunden weiterem Rühren bei 20–25°C filtrierte man vom Niederschlag ab, wusch die Lösung nacheinander mit 15 ml Natriumbisulfatlösung 37%ig und zur Neutralisation mit Natriumbicarbonatlösung; es folgte eine extraktive Aufarbeitung zwischen Wasser und Chloroform. Die vereinigten Chloroformextrakte engte man nach Trocknen ein und reinigte den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Isopropanol (Volumenverhältnis 95 : 5 bis 90 : 10) als Laufmittel. Man erhielt zunächst 13.2 g (24.5% Ausbeute).

6-(3-Cyanopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion-1.1-dioxid

Schmelzpunkt: 158°C (rekr. aus Isopropanol)

$C_{10}H_{11}N_3O_4S$ (MG = 269.3)

Ber. C 44.60%; H 4.12%; N 15.60%

Gef. C 44.34%; H 4.00%; N 15.40%

und 15.8 g (31.2% Ausbeute)

6-(3-Cyanopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion-1-oxid

Schmelzpunkt: 128°C (rekr. aus Ethanol)

$C_{10}H_{11}N_3O_3S$ (MG = 253.3)

Ber. C 47.42%; H 4.38%; N 16.59%; S 12.66%

Gef. C 47.35%; H 4.35%; N 16.36%; S 12.66%

Beispiel 3

6-(2-Cyanoethyl)-8-methyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

a) 5-Amino-2.3-dihydro-6-methyl-thiazolo[3.2-a]pyrimidin-7-on

Man löste 31.6 g 2-Amino-2-thiazolin 97%ig bei 50°C unter Rühren in 150 ml Methanol und versetzte mit 4.2 g Kaliumcarbonat und 41 g α -Cyano-propionsäureethylester 93%ig (hergestellt durch Methylierung von Cyanesigester mit Dimethylsulfat-Base: Natriumethanolat. Nach 21stündigem Erhitzen auf 55°C war ein dichter Niederschlag entstanden, man ließ auf Raumtemperatur abkühlen und saugte ab. Durch wiederholtes Einengen der Mutterlauge erhielt man weitere Niederschläge, die zusammen mit dem ersten Niederschlag durch Umkristallisation aus Methanol gereinigt wurden.

Ausbeute:

29.3 g (53.3% d. Theorie)

10 Zersetzungspunkt ab 292°C

$C_7H_9N_3OS$ (MG = 183.23)

Ber. C 45.89%; H 4.95%; N 22.93%; S 17.50%

Gef. C 45.78%; H 4.89%; N 23.02%; S 17.20%

15

b) 8-Methyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

Die Suspension von 126 g 5-Amino-2.3-dihydro-6-methyl-thiazolo[3.2-a]pyrimidin-7-on (aus Beispiel 3a) in 1200 ml Wasser wurde mit 28 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 22 Stunden lang bei Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen stellte man mit konz. Natronlauge auf pH = 7, filtrierte vom Niederschlag ab, engte die Mutterlauge auf die Hälfte ein und filtrierte nach dem Abkühlen wiederum ab. Man erhielt 102.3 g (80.7% Ausbeute) an 8-Methyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion
Zersetzungspunkt ab 243°C (rekristallisiert aus Eisessig)

25 $C_7H_9N_3O_2S$ (MG = 184.2)

Ber. C 45.64%; H 4.38%; N 15.21%; S 17.40%

Gef. C 45.68%; H 4.34%; N 15.24%; S 17.33%

c) 6-(2-Cyanoethyl)-8-methyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

30

Zu 18.4 g 8-Methyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo [3.2-c]pyrimidin-5.7-dion und 15.7 g DBU in 100 ml Dimethylformamid tropfte man bei 60°C unter Rühren 5.7 g Acrylnitril. Nach weiteren 2 h bei 60°C engte man unter Vakuum ein, nahm den Rückstand mit Dichlormethan auf und engte den Extrakt nach Behandeln mit 1n Salzsäure und Wasser nach Trocknen über Natriumsulfat ein. Man erhielt 22.2 g rohes 6-(2-Cyanoethyl)-8-methyl-2.3.5.6-tetrahydrothiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion, das durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Ethanol (Volumenverhältnis 95 : 5) gereinigt wurde.

35

Ausbeute:

14.4 g (60.8% d. Theorie)

40 Schmelzpunkt: 162–163°C (aus Isopropanol)

$C_{10}H_{11}N_3O_2S$ (MG = 237.3)

Ber. C 50.62%; H 4.67%; N 17.71%

Gef. C 50.45%; H 4.62%; N 17.57%

45

Beispiel 4

6-(2-Cyanopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

Man versetzte 51 g 2.3.5.6-Tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion (vgl. Beispiel 1b) in 300 ml DMF unter Rühren bei 60°C innerhalb 30 min tropfenweise mit 47 g DBU und während 25 min mit 25.2 g Methacrylsäurenitril. Nach 13 h Rühren bei 80°C fügte man weitere 11.4 g DBU hinzu und engte nach insgesamt 22 h Rühren unter Vakuum ein. Der Rückstand wurde zunächst mit Dichlormethan und Wasser extraktiv aufgearbeitet, die gesammelten Dichlormethanphasen wusch man mit 2 n Salzsäure und Wasser und engte sie nach Trocknen ein. Den Rückstand kristallisierte man aus Ethanol um.

55

Ausbeute:

32.5 g (45.6% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 134–135°C

60

$C_{10}H_{11}N_3O_2S$ (MG = 237.3)

Ber. C 50.62%; H 4.67%; N 17.71%; S 13.51%

Gef. C 50.53%; H 4.65%; N 17.62%; S 13.50%

65

Beispiel 5

6-(2-Cyanopropyl)-8-ethyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

a) 7-Amino-6-ethyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

Man versetzte 64,3 g 2-Amino-2-thiazolin 97%ig in 650 ml Ethanol bei Raumtemperatur unter Rühren mit 114 g 2-Ethoxycarbonyl-butanimidssäureethylester (aus 2-Ethoxycarbonyl-butyronitril und Ethanol in Ggw. von HCl) und erhitze 4 h bei Rückfluß. Nach Abdestillation von etwa 550 ml an Ethanol wurde auf 10°C abgekühlt. Der Niederschlag wurde durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt.

Ausbeute:

28,6 g (23,8% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 187°C

$C_8H_{11}N_3OS$ (MG = 197,3)

Ber. C 48,71%; H 5,62%; N 21,30%; S 16,25%

Gef. C 48,91%; H 5,68%; N 21,31%; S 16,33%

b) 8-Ethyl-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion

161,5 g 7-Amino-6-ethyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on wurden unter Rühren im Gemisch aus 1,6 l Wasser und 33 ml konz. Schwefelsäure 32 h bei 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen stellte man mit konz. NaOH auf pH = 4, saugte ab und kristallisierte aus Eisessig um.

Ausbeute:

146,1 g (90% d. Theorie)

Zersetzung ab 271°C

$C_8H_{10}N_2O_2S$ (MG = 198,3)

Ber. C 48,47%; H 5,08%; N 14,13%; S 16,17%

Gef. C 48,48%; H 5,04%; N 13,96%; S 15,86%

c) 6-(2-Cyanopropyl)-8-ethyl-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 4 ausgehend von 8-Ethyl-2,3,5,6-Tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion. Den Aufarbeitungsrückstand der Dichlormethanphasen reinigte man durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (Volumenverhältnis 98 : 2) als Laufmittel und anschließende Umkristallisation aus Eisessig.

Ausbeute:

43,1% d. Theorie

Schmelzpunkt: 121°C

$C_{12}H_{15}N_3O_2S$ (MG = 265,3)

Ber. C 54,32%; H 5,70%; N 15,84%; S 12,08%

Gef. C 54,28%; H 5,68%; N 15,79%; S 12,31%

Beispiel 6

6-Isobutyl-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion

85,1 g 2,3,5,6-Tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion (Beispiel 1b), 72 g Isobutylbromid und 71,2 g Kaliumcarbonat in 1 l DMF wurden bei 90°C unter Rühren erhitzt. Nach 8 h fügte man 14,1 g Isobutylbromid und nach weiteren 6 h nochmals 14,1 g Isobutylbromid hinzu. Nach insgesamt 17 h Rühren engte man im Vakuum ein. Den Rückstand arbeitete man mit Dichlormethan und 1 n NaOH, gefolgt von Wasser extraktiv auf. Die vereinigten Dichlormethanphasen engte man nach Trocknen ein und reinigte den Rückstand durch Umkristallisation aus Toluol und aus Methanol/H₂O.

Ausbeute:

73,7 g (65,1% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 103°C

$C_{10}H_{14}N_2O_2S$ (MG = 226,3)

Ber. C 53,08%; H 6,24%; N 12,38%; S 14,17%

Gef. C 53,04%; H 6,30%; N 12,31%; S 14,22%

Beispiel 7

6-Isobutyl-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion-1-oxid

Man versetzte 56,6 g 6-Isobutyl-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion in 200 ml Trifluoressigs-

5 äure während 50 min bei 0–2°C mit 74.3 ml Trifluorperessigsäure (hergestellt durch Ergänzen von 34.4 ml Perhydrol mit Trifluoressigsäure auf 100 ml), rührte 3 h bei Raumtemperatur nach, engte im Vakuum ein, nahm mit Wasser auf und stellte auf pH=7. Die entstandene Suspension arbeitete man mit Chloroform und Wasser extraktiv auf und reinigte den Rückstand der vereinigten Chloroformphasen durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Isopropanol (Volumenverhältnis 95 : 5 bis 90 : 10) und Umkristallisation aus Iso-

Ausbeute:

22.9 g (37.8% d. Theorie)

10 Schmelzpunkt: 140°C

$C_{10}H_{14}N_2O_3S$ (MG = 242.3)

Ber. C 49.57%; H 5.82%; N 11.56%; S 13.23%

Gef. C 49.51%; H 5.85%; N 11.44%; S 13.35%

Beispiel 8

6-Allyl-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion

20 a) 2,3,5,6-Tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion

Man erhitzte 10.2 g 2,3,5,6-Tetrahydro-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5,7-dion (aus 2-Imino-thiazolidin, Malonsäure-diethylester und Natriumethanolat in Ethanol) im Gemisch aus 1 l Wasser, 17 ml Eisessig und 6 ml konz. Schwefelsäure 3 h bei Rückfluß. Nach dem Abkühlen neutralisierte man mit Natronlauge und engte unter 25 Vakuum ein. Den Rückstand kristallisierte man aus Wasser um.

Ausbeute:

7.2 g (70.6% d. Theorie)

Zersetzungspunkt: 304°C

30 $C_6H_6N_2O_2S$ (MG = 170.2)

Ber. C 42.34%; H 3.55%; N 16.46%; S 18.84%

Gef. C 42.28%; H 3.52%; N 16.41%; S 18.82%

35 b) 6-Allyl-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion

17 g 2,3,5,6-Tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion, 13.1 g Allylbromid und 14.2 g Kaliumcarbonat in 200 ml DMF wurden 8 h unter Rühren bei 90°C erhitzt. Man engte im Vakuum ein und arbeitete den Rückstand mit Dichlormethan und Wasser extraktiv auf. Nach Einengen der getrockneten Dichlormethanphasen wurden 40 19.2 g erhalten, die durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (Volumenverhältnis 98 : 2) gereinigt wurden.

Ausbeute:

11.8 g (56.2% d. Theorie)

45 Schmelzpunkt: 126–27°C

$C_9H_{10}N_2O_2S$ (MG = 210.3)

Ber. C 51.41%; H 4.79%; N 13.32%; S 15.25%

Gef. C 51.36%; H 4.76%; N 13.25%; S 15.35%

Beispiel 9

6-(2-Propinyl)-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion

55 17 g 2,3,5,6-Tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion, 8.2 g Propargylchlorid und 14.4 g Kaliumcarbonat wurden in 200 ml DMF bei 90°C gerührt. Nach 8 h engte man im Vakuum ein und arbeitete den Rückstand zunächst mit Dichlormethan und 1 n Natronlauge, dann mit Dichlormethan und Wasser extraktiv auf. Die vereinigten Dichlormethanphasen engte man nach Trocknen ein und reinigte den Rückstand durch Umkristallisation aus Ethanol.

60 Ausbeute:

10.7 g (51.4% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 167–68°C

65 $C_9H_8N_2O_2S$ (MG = 208.2)

Ber. C 51.91%; H 3.87%; N 13.45%; S 15.40%

Gef. C 51.99%; H 3.79%; N 13.48%; S 15.38%

Beispiel 10

6-(2-Cyanopropyl)-8-methyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

a) 7-Amino-6-methyl-2.3-dihydrothiazolo[3.2-a]pyrimidin-5-on

5

Man versetzte 39.4 g 2-Amino-2-thiazolin 97%ig in 400 ml Ethanol bei Raumtemperatur unter Rühren mit 109.4 g 2-Ethoxycarbonyl-propanimidsäureethylester (aus 2-Cyano-propansäureethylester und Ethanol in Ggw. von HCl) und erhitze 4 h bei Rückfluß. Man engte unter vermindertem Druck, zuletzt bei 2 mbar, und 100°C Badtemperatur ein und reinigte durch Umkristallisation aus Ethanol.

10

Ausbeute:

26.5 g (33.8% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 227°C

15

 $C_7H_9N_3OS$ (MG = 183.2)

Ber. C 45.89%; H 4.95%; N 22.93%; S 17.50%

Gef. C 45.89%; H 4.91%; N 23.03%; S 17.46%

b) 8-Methyl-2.3.5.6-Tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

20

Die Umlagerung von 7-Amino-6-methyl-2.3-dihydrothiazolo[3.2-a]pyrimidin-5-on erfolgte analog Beispiel 5b). Es wurde das in Beispiel 3b) beschriebene Produkt erhalten.

c) 6-(2-Cyanopropyl)-8-methyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

25

Man versetzte die Suspension von 18.4 g 8-Methyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion in 100 ml DMF unter Rühren bei Raumtemperatur mit 15.7 g DBU und 7 g Methacrylsäurenitril. Nach 9 h bei 60°C wurden weitere 7.9 g DBU und 3.5 g Methacrylsäurenitril hinzugefügt. Nach insgesamt 24 h Rühren bei 60°C engte man im Vakuum ein und arbeitete den Rückstand zunächst mit Dichlormethan und 1 n Salzsäure und schließlich mit Dichlormethan und Wasser extraktiv auf. Die vereinigten Dichlormethanextrakte wurden getrocknet und eingeeengt. Den Rückstand reinigte man durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (Volumenverhältnis 95/5) und durch Umkristallisation aus Methyl-tert.-butylether.

30

Ausbeute:

7.3 g (29.1% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 125—127°C

35

 $C_{11}H_{13}N_3O_2S$ (MG = 251.3)

Ber. C 52.57%; H 5.21%; N 16.72%; S 12.76%

Gef. C 52.39%; H 5.13%; N 16.64%; S 13.00

40

Beispiel 11

6-(2-Oxopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

45

34 g 2.3.5.6-Tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion, 20.2 g Chloraceton 96%ig und 27.6 g Kalium-carbonat wurden in 400 ml DMF bei 60°C gerührt. Nach 6 h fügte man weitere 6.7 g Chloraceton hinzu, engte nach insgesamt 10 h im Vakuum ein und arbeitete den Rückstand mit Dichlormethan und Wasser extraktiv auf. Die vereinigten Dichlormethanphasen engte man nach Trocknen ein und reinigte den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Ethanol (Volumenverhältnis 90:10) als Laufmittel und durch Umkristallisation aus Isopropanol/Dichlormethan (Volumenverhältnis 1:1).

50

Ausbeute:

27.8 g (61.4% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 186—187°C

55

 $C_9H_{10}N_2O_3S$ (MG = 226.3)

Ber. C 47.78%; H 4.45%; N 12.38%; S 14.17%

Gef. C 48.07%; H 4.37%; N 12.47%; S 14.28%

60

Beispiel 12

6-(2-Hydroxypropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

65

Man versetzte 11.3 g 6-(2-Oxopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion in 1.4 l DMF/Wasser (Volumenverhältnis 2:1) unter Rühren bei Raumtemperatur mit 2 g Natriumborhydrid, fügte nach 2 h nochmals 2 g Natriumborhydrid hinzu und engte nach insgesamt 35 h Reaktionszeit im Vakuum ein. Den

Rückstand arbeitete man mit Dichlormethan und Wasser extraktiv auf und engte die gesammelten Dichlormethanphasen nach Trocknung ein. Der Rückstand wurde durch Umkristallisation aus Isopropanol gereinigt.

Ausbeute:

5 7 g (61.4% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 153°C

$C_9H_{12}N_2O_3S$ (MG = 228.3)

Ber. C 47.35%; H 5.30%; N 12.27%; S 14.04%

10 Gef. C 47.23%; H 5.35%; N 12.36%; S 14.03%

Beispiel 13

6-(3-Cyanopropyl)-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion-1-oxid

15

18.6 g 2,3,5,6-Tetrahydro-6-H-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion-1-oxid (Zersetzungspunkt ab 273°C), 10.9 g ω -Chlorbutyronitril und 8.3 g Kaliumcarbonat wurden in 150 ml DMF bei 90°C gerührt. Nach 16 h engte man im Vakuum ein und arbeitete den Rückstand mit Dichlormethan und Wasser extraktiv auf. Die vereinigten Dichlormethanphasen engte man nach Trocknen ein und kristallisierte den Rückstand aus Ethanol.

20

Ausbeute:

17.7 g (70% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 125°C

25

$C_{10}H_{11}N_3O_3S$ (MG = 253.3)

Ber. C 47.42%; H 4.38%; N 16.59%

Gef. C 47.21%; H 4.25%; N 16.24%

Das Produkt ist weiterhin gemäß DC, NMR sowie IR identisch mit dem in Beispiel 2 nach einem anderen Verfahren erhaltenen 6-(3-Cyanopropyl)-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion-1-oxid.

30

Die vorgenannten und die auf analoge Weise hergestellten Verbindungen sind in Tabelle I zusammengefaßt:

35

40

45

50

55


60

65

Tabelle I



I (Verbindungen der Formel I)

Ver- bin- dung	R ¹	R ²	n	Schmelz- punkt °C	Herstellung
1	NC—(CH ₂) ₃ —	H	0	101–102	Beispiel 1
2	NC—(CH ₂) ₃ —	H	1	128	Beispiele 2 u. 13
3	NC—(CH ₂) ₂ —	CH ₃	0	162–163	Beispiel 3
4	NC—CH(CH ₃)—CH ₂ —	H	0	134–135	Beispiel 4
5	NC—CH(CH ₃)—CH ₂ —	C ₂ H ₅	0	121	Beispiel 5
6	CH ₃ —CH(CH ₃)—CH ₂ —	H	0	103	Beispiel 6
7	CH ₃ —CH(CH ₃)—CH ₂ —	H	1	140	Beispiel 7
8	CH ₂ =CH—CH ₂ —	H	0	126–127	Beispiel 8
9	HC≡C—CH ₂ —	H	0	167–168	Beispiel 9
10	NC—CH(CH ₃)—CH ₂ —	CH ₃	0	125–127	Beispiel 10
11	CH ₃ COCH ₂ —	H	0	186–187	Beispiel 11
12	CH ₃ —CH(OH)—CH ₂ —	H	0	153	Beispiel 12
13	NC—CH ₂ —	H	0	231	analog Beispiel 1c
14	NC—CH(CH ₃)—(CH ₂) ₂ —	H	0	114–115	analog Beispiel 1c
15	NC—(CH ₂) ₄ —	H	0	107	analog Beispiel 1c
16	CH ₃ —	H	0	141–142	analog Beispiel 7
17	CH ₃ —(CH ₂) ₂ —	H	0	133–134	analog Beispiel 7
18	NC—(CH ₂) ₂ —	H	0	151–152	analog Beispiel 3c
19	CH ₂ =C(CH ₃)—CH ₂ —	H	0	116	analog Beispiel 7
20	H	Cl—  —CH ₂	0	264–265	analog Beispiel 3a–3b
21	CH ₃ O—(CH ₂) ₂ —	H	0	122–123	analog Beispiel 7
22	H	C ₂ H ₅	0	270 (Zers.)	Beispiel 5b
23	NC—(CH ₂) ₂ —	C ₂ H ₅	0	187–188	analog Beispiel 3c
24	C ₂ H ₅ —O—CH ₂ —	H	0	125–126	analog Beispiel 7
25	H	H	0	304 (Zers.)	Beispiel 1b

Beispiel 14

Arzneimittelzubereitung

Tabletten, die für die orale Verabreichung geeignet sind und die nachfolgend genannten Bestandteile enthalten, werden auf an sich bekannte Weise hergestellt, indem man den Wirkstoff mit den Hilfsstoffen mischt, granuliert und anschließend zu Tabletten verpreßt.

Bestandteile (pro Tablette)	Gewicht (mg)
6-(3-Cyanopropyl)-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion	100
Milchzucker	100
5 Maisstärke	30
Talkum	3
kolloidales Siliciumdioxid	3
Magnesiumstearat	2

Beispiel 15

Arzneimittelzubereitung

15 Kapseln, die für die orale Applikation geeignet sind, enthalten die nachfolgend genannten Bestandteile und können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden, indem man Wirk- und Hilfsstoffe vermischt und in Hartgelatine kapseln abfüllt.

Bestandteile (pro Kapsel)	Gewicht (mg)
6-(3-Cyanopropyl)-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion	100
Milchzucker	100
Maisstärke	30
25 Talkum	3
kolloidales Siliciumdioxid	3
Magnesiumstearat	2

Pharmakologische Prüfung und Ergebnisse

1. Wirkung auf Serumlipoproteine normolipämischer männlicher Ratten im subchronischen Versuch

Methode

35 Gruppen männlicher Ratten des Stammes HOE: WISKf (SPF 71) mit einem Ausgangsgewicht über 180 g erhielten täglich einmal (morgens) die Prüfpräparate in Polyethylenglykol 400 per Schlundsonde (0,5 ml/100 g Körpergewicht); die jeweilige Kontrollgruppe erhielt nur das Vehikel. Die letzte (7.) Applikation erfolgte 24 h vor Blutentnahme und Tötung. Zu Futter und Wasser bestand während des Versuches freier Zugang. 24 h vor der Blutentnahme wurde das Futter entzogen.

40 Zur Analyse der Serum-Lipoproteine wurde das Serum aller Ratten einer Gruppe gepoolt. Die Serum-Lipoproteine wurden mit einer präparativen Ultrazentrifuge (KONTRON TGA 65, Rotor Beckman 50.4 Ti) floriert.

Folgende Bedingungen gemäß KOGA, S., HORWITZ, D. L. und SCANU, A. M.: Journal of Lipid Research 10, 577 (1969) und HAVEL, R. J., EDER, H. A. and BRAGDON, H. H.: J. Clin. Invest. 34, 1345 (1955) wurden für die Trennung der Fraktionen VLDL, LDL und HDL verwendet:

- | | |
|---------|----------------------------------------|
| 1. VLDL | Dichte < 1.006, 16 h bei 40.000 UPM |
| 2. LDL | Dichte 1.006—1.04, 16 h bei 40.000 UPM |
| 3. HDL | Dichte 1.04—1.21, 18 h bei 40.000 UPM |

50 Zur enzymatischen Bestimmung des Cholesterins nach der CHODPAP high performance-Methode in den getrennten Lipoproteinfractionen wurden Testkombinationen von Boehringer/Mannheim verwendet.

2. Wirkung auf die Hypercholesterinämie der männlichen Ratte

Methode

60 Männliche Ratten des Stammes HOE: WISKf (SPF 71) mit einem Gewicht von ca. 200 g erhielten täglich morgens einen Cocktail, der die zur Erzeugung einer kombiniert diätetisch-hormonellen Hypercholesterinämie benötigten Stoffe, sowie jeweils das zur Hemmung der Hypercholesterinämie zu prüfenden Präparat in entsprechender Dosierung enthält. Der Cocktail setzte sich aus dem Gemisch von 100 g Cholesterin, 30 g Propylthiouracil und 100 g Cholsäure in 1 l Erdnußöl zusammen. Per Schlundsonde wurde davon 1 ml/100 g Körpergewicht verabreicht. Dies führte zu einer Erhöhung des Serumcholesterins auf durchschnittlich ca. 600 mg/dl. Die zu prüfenden Präparate wurden in einer solchen Konzentration in diesem Cocktail suspendiert, daß bei Verabfolgung der vorerwähnten Menge die in den Tabellen angegebene Tagesdosis enthalten war. Das sonstige Vorgehen der Behandlung und die Analyse der einzelnen Parameter erfolgte gemäß den unter 1. vorerwähnten Ausführungen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechend Formel I gegenüber dem Standardpräparat sowie dem Vergleichspräparat Gemfibrozil demonstrieren, sind in den nachfolgenden Tabellen 2 und 3 zusammengefaßt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 2

Prozentuale Änderung der Lipoproteine im Rattenserum nach 7tägiger oraler Substanzgabe

	Verbindung	Dosis (mg/kg/Tag)	% Änderung von Cholesterin in der Serum-Lipoproteinfraktion (im Verhältnis zur Kontrollgruppe)			
			VLDL	LDL	HDL	HDL/LDL
5						
10	1	30	-98	-40	+101	4,7
		10	-85	-63	+32	3,5
		3	-41	-45	+7	2,0
		1	-37	-12	-2	1,1
15	2	30	-92	-18	+37	1,7
		10	-76	-37	+8	1,7
		3	-45	-13	+11	1,3
	3	30	-100	-48	+66	3,2
		10	-64	-28	+23	1,7
		3	+3	-10	+19	1,3
20	4	30	-100	-49	+74	3,4
		10	-62	-45	+61	3,0
		3	-29	-40	+32	2,2
	5	30	-43	-20	+28	1,6
		10	-35	-32	+39	2,0
25	6	30	-94	-37	+44	2,3
		10	-65	-33	+22	1,8
		3	-41	-30	+27	1,8
		1	-62	-23	+4	1,3
30	7	30	-75	-35	+40	2,2
		10	-53	-39	+22	2,0
		3	-56	+7	+3	1
	8	3	-77	-26	+20	1,6
	9	30	-100	-33	+44	2,2
35		10	-68	-28	+47	2,0
		3	-36	-37	-2	1,6
	10	30	+14	-47	+12	2,1
		10	+23	-6	+24	1,3
	11	30	-49	-14	+48	1,7
40	12	30	-21	-36	-3	1,5
	13	30	-64	-40	+71	2,9
		10	-52	-28	-18	1,6
		3	-14	-6	+18	1,3
	14	30	-51	-24	+36	1,8
		3	-33	-20	+6	1,3
45	15	30	-70	-4	+70	1,8
		10	-62	-4	+18	1,2
		3	-7	-7	+25	1,4
		1	-28	-6	+11	1,2
50	16	30	-49	-40	+17	1,9
	17	30	-43	-57	+27	3,0
		3	-43	-34	+17	1,8
	18	30	-100	-54	+83	4,0
		10	-89	-27	+47	2,0
55		3	-42	-7	+32	1,4
	19	30	-91	-24	+40	1,9
		10	-66	-33	+7	1,6
		3	-61	-10	+14	1,3
	20	30	-42	-15	+15	1,5
60	21	30	-38	-20	+50	1,9
		10	-76	-50	+34	2,7
	23	30	-66	-26	+42	1,9
		10	-38	-28	+30	1,8
		30	-58	-2	+60	1,6
65	25	30	0	-30	+12	1,6
	Gemfibrocil	100	-53	-27	+70	2,3
		30	+31	-17	+13	1,4
	Clofibrat	100	-69	-51	-31	1,3

Tabelle 3

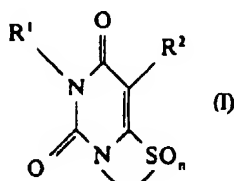
Prozentuale Änderung der Lipoproteine im Rattenserum nach 7tägiger oraler Substanzgabe (im Verhältnis zur Kontrollgruppe)

— Hormonelle-diätetische Hypercholesterinämie —

Verbindung	Dosis (mg/kg/Tag)	Gesamtcholesterin [mg/dl] im Serum nach 7d	% Änderung von Cholesterin in der Serum-Lipoproteinfraktion				HDL/LDL	
			VLDL	LDL	HDL			
1	30	430	-55	-22	+152	3,2		
	3	484	-21	-30	+42	2,0		
4	30	429	-47	-39	+171	4,5	15	
	3	403	-37	-23	+29	1,7		
11	30	395	-64	-24	+152	3,3		
	3	502	-22	-14	+28	1,5		
Gemfibrocil	30	310	-71	-32	+66	2,4		20
	3	490	-26	-17	+25	1,5		
Clofibrat	100	693	+25	+16	-17	0,7		

Patentansprüche

1. Arzneimittel enthaltend ein Thiazolopyrimidin-dion der Formel I,

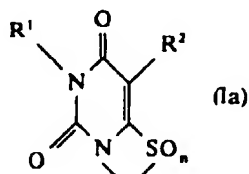


worin R¹ Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl, (ω-1)-(C₃-C₅)-Alkenyl, (ω-1)-(C₃-C₄)-Alkynyl, ω-Cyano-(C₁-C₃)-Alkyl, (ω-1)-Cyano-(C₂-C₃)-Alkyl, ω-Methoxy-(C₁-C₃)-Alkyl, ω-Ethoxy-(C₁-C₃)-Alkyl, (ω-1)-Oxo-(C₃-C₄)-Alkyl oder (ω-1)-Hydroxy-(C₃-C₄)-Alkyl darstellt, R² Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl oder p-Chlorbenzyl ist und n null oder 1 bedeutet.

2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 zur Behandlung der Arteriosklerose, der eine Dyslipoproteinämie zugrunde liegt.

3. Verwendung von Thiazolopyrimidin-dionen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.

4. Thiazolopyrimidin-dione der Formel Ia,



worin R¹ Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl, (ω-1)-(C₃-C₅)-Alkenyl, (ω-1)-(C₃-C₄)-Alkynyl, ω-Cyano-(C₁-C₃)-Alkyl, (ω-1)-Cyano-(C₂-C₃)-Alkyl, ω-Methoxy-(C₁-C₃)-Alkyl, ω-Ethoxy-(C₁-C₃)-Alkyl, (ω-1)-Oxo-(C₃-C₄)-Alkyl oder (ω-1)-Hydroxy-(C₃-C₄)-Alkyl darstellt,

R² Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl oder p-Chlorbenzyl ist und n null oder 1 bedeutet, ausgenommen Verbindungen, in denen R¹ Wasserstoff ist, R² Wasserstoff oder Methyl und n null bedeutet.

5. Thiazolopyrimidin-dione gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel Ia R¹ (C₁-C₄)-Alkyl, (ω-1)-(C₃-C₄)-Alkenyl, (ω-1)-(C₃-C₄)-Alkynyl, ω-Cyano-(C₁-C₄)-Alkyl, (ω-1)-Cyano-(C₃-C₄)-Alkyl, ω-Methoxy-(C₁-C₃)-Alkyl, ω-Ethoxy-(C₁-C₃)-Alkyl, (ω-1)-Oxo-(C₃-C₄)-Alkyl oder (ω-1)-Hydroxy-(C₃-C₄)-Alkyl darstellt,

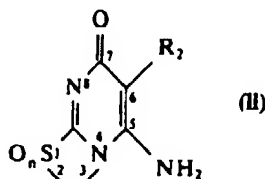
R² Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder p-Chlorbenzyl ist und n null oder 1 bedeutet.

6. Thiazolopyrimidin-dione gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel Ia

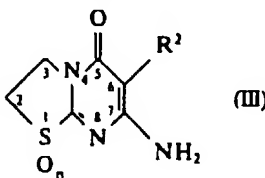
R^1 (C_1-C_4)-Alkyl, Allyl, Propargyl, ω -Cyano- (C_1-C_4) -Alkyl, (ω -1)-Cyano- (C_3-C_4) -Alkyl, 2-Methoxy-ethyl, Ethoxy-methyl, 2-Oxo-propyl oder 2-Hydroxy-propyl darstellt,
 R^2 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist und
 n null oder 1 bedeutet.

7. Thiazolo-pyrimidin-dione gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel Ia
 R^1 (C_1-C_4)-Alkyl, Allyl, Propargyl, geradkettiges ω -Cyano- (C_1-C_4) -Alkyl, (ω -1)-Cyano- (C_3-C_4) -Alkyl, 2-Methoxy-ethyl, Ethoxy-methyl, 2-Oxo-propyl oder 2-Hydroxy-propyl ist,
 R^2 Wasserstoff ist und
 n = null bedeutet.

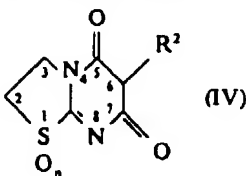
8. Verfahren zur Herstellung der Thiazolopyrimidin-dione der in Anspruch 1 angegebenen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II,



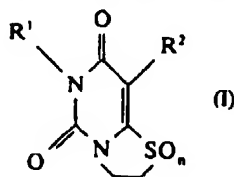
oder Verbindungen der Formel III



oder Verbindungen der Formel IV

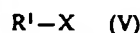


worin jeweils R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat und n gleich null ist, durch Erhitzen in saurem, wäßrigem Medium in die Thiazolopyrimidin-dione der Formel I,



worin R^1 Wasserstoff ist, R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat und n gleich null ist, umlagert und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls als solche oder in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze

a) mit Verbindungen der Formel V,

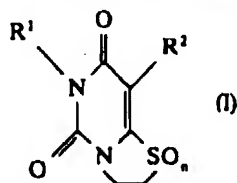


in der X Halogen oder eine Sulfonsäureester- oder Phosphonsäureester-Gruppierung und R^1 die in Formel I angegebenen Bedeutungen hat, mit Ausnahme von Wasserstoff, zu den Verbindungen der Formel I, worin R^1 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff und R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen aufweisen,

n gleich null ist, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend jene Verbindungen der Formel I, die als R^1 einen (ω -1)-Oxo- (C_3-C_4) -Alkylrest enthalten mit einem Reduktionsmittel, in Verbindungen der Formel I mit einem (ω -1)-Hydroxy- (C_3-C_4) -Alkylrest als R^1 überführt,

a2) mit Acrylnitril oder Methacrylnitril zu Verbindungen der Formel I umgesetzt, in der R^1 einen NC- $(CH_2)_2$ - bzw. einen NC- $CH(CH_3)$ - CH_2 -Rest darstellt, und gegebenenfalls erhaltene Verbindungen der Formel I, bei denen R^1 (C_1-C_3)-Alkyl, ω -Cyano- (C_1-C_3) -Alkyl, (ω -1)-Cyano- (C_2-C_3) -Alkyl, ω -Methoxy- (C_1-C_3) -Alkyl, ω -Ethoxy- (C_1-C_3) -Alkyl oder (ω -1)-Hydroxy- (C_3-C_4) -Alkyl darstellt zu

Verbindungen der Formel I, bei denen $n = 1$ ist, mit geeigneten Oxidationsmitteln oxidiert,
b) mit geeigneten Oxidationsmitteln in die entsprechenden S-Oxide der Formel I



worin R^1 Wasserstoff ist, R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat und $n = 1$ ist, überführt und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls als solche oder in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze

b₁) mit Verbindungen der Formel V,



in denen X Halogen, oder eine Sulfonsäureester- oder Phosphonsäureester-Gruppierung und R^1 die in Formel I angegebenen Bedeutungen hat, mit Ausnahme von Wasserstoff, zu den Verbindungen der Formel I, worin R^1 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff und R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen aufweisen, n gleich 1 ist, umsetzt und gegebenenfalls anschließend jene Verbindungen der Formel I, die als R^1 einen (ω -1)-Oxo- (C_3 - C_4)-Alkylrest enthalten mit einem Reduktionsmittel in Verbindungen der Formel I mit einem (ω -1)-Hydroxy- (C_3 - C_4)-Alkylrest als R^1 überführt, wobei n gleich 1 ist,

b₂) mit Acrylnitril oder Methacrylnitril zu Verbindungen der Formel I umsetzt, in der R^1 einen $NC-(CH_2)_2$ - bzw. einen $NC-CH(CH_3)-CH_2$ -Rest darstellt und n gleich 1 ist.

9. Verbindungen der in Anspruch 1 angegebenen Formel II, in der R^2 Wasserstoff, (C_1 - C_3)-Alkyl oder p-Chlorbenzyl darstellt.

10. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Thiazolopyrimidin-dion gemäß Anspruch 4 enthält.

11. Arzneimittel zur Behandlung der Arteriosklerose, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Thiazolopyrimidin-dion gemäß Anspruch 4 enthält.

12. Arzneimittel zur Behandlung der Arteriosklerose, der eine Dyslipoproteinämie zugrunde liegt, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Thiazolopyrimidin-dion gemäß Anspruch 4 enthält.

13. Verwendung von Thiazolopyrimidin-dionen gemäß Anspruch 4 zur Behandlung der Arteriosklerose.

- Leerselte -